

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**RELACIÓN DE EDAD PULMONAR / EDAD CRONOLÓGICA
COMO INDICADOR DE MEJORÍA Y GRAVEDAD EN
PACIENTES CON ASMA BRONQUIAL**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRA EN CIENCIAS MÉDICAS

P R E S E N T A

MARÍA ISABEL CASTREJÓN VÁZQUEZ

TUTORES: DR RAUL CICERO SABIDO
DR SALVADOR MARTINEZ-CAIRO CUETO
ASESORES: MATE JORGE GALICIA TAPIA
DRA MARÍA LUISA CUEVAS URIOSTEGUI

MEXICO 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

COORDINACIÓN DEL PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN
CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

**RELACIÓN DE EDAD PULMONAR / EDAD CRONOLÓGICA
COMO INDICADOR DE MEJORÍA Y GRAVEDAD EN
PACIENTES CON ASMA BRONQUIAL**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS MÉDICAS

P R E S E N T A

MARÍA ISABEL CASTREJÓN VÁZQUEZ

TUTORES: DR RAUL CICERO SABIDO
DR SALVADOR MARTINEZ-CAIRO CUETO
ASESORES: MATE JORGE GALICIA TAPIA
DRA MARÍA LUISA CUEVAS URIOSTEGUI

MEXICO 2009

DR.FABIO SALAMANCA

DR. RAUL CICERO SABIDO

DRA MARIA ISABEL CASTREJON VAZQUEZ

A G R A D E C I M I E N T O S

A **DIOS** POR PERMITIRME LOGRAR MI META

A **LA VIDA Y A TI** QUE ME PERMITIERON SEGUIR ADELANTE EN LOS MEJORES Y PEORES MOMENTOS DE MI VIDA Y COMPARTIR AVENTURAS

AL **DR. RAUL CICERO SABIDO** QUE ME PERMITIO COMPARTIR SU TIEMPO EXPERIENCIA Y ENTUSIASMO POR LA VIDA Y ENSEÑANZA

A **MI MADRE, A LA ABUELA Y A MERCEDES** QUE ME PERMITIERON ESTAR AHI CUANDO LAS NECESITE ME Y NECESITARON

A **RICARDO LEOPOLDO GUIDO BAYARDO Y MARIA EUGENIA VARGAS CAMAÑO** QUE ME PERMITIERON ESTAR AHI, CON ELLOS CON SUS ENSEÑANZAS ACADEMICAS Y DE VIDA

A **ESMERALDA Y GINA** POR PERMITIRME OCUPAR PARTE DE SU TIEMPO Y EL APOYO QUE RECIBI DE ELLAS CUANDO LAS NECESITE

A **MIS COMPADRES, MIS AMIGAS, MIS AMIGOS Y MIS HERMANOS** QUE ME PERMITIERON COMPARTIR EXPERIENCIAS DE VIDA

A **LOS MEDICOS RESIDENTES EN FORMACION DE LA ESPECIALIDAD Y ESTUDIANTES DE PREGRADO** QUE ME PERMITIERON COMPARTIR EXPERIENCIAS Y ENSEÑANZA

A **LAS AUTORIDADES UNIVERSITARIAS** QUE ME PERMITIRON UNA OPORTUNIDAD MAS PARA LOGRAR ESTA META

Y A **TODOS AQUELLOS** QUE EN ALGUN MOMENTO DE LA VIDA COINCIDIMOS

ÍNDICE

Antecedentes

Justificación

Planteamiento del problema

Hipótesis

Objetivo Primario

Objetivos Secundarios

Material y Métodos

Diseño del estudio

Grupo y sitio de estudio

Tamaño de la muestra

Criterios de selección

Descripción de variables

Descripción conceptual y operacional

Recursos materiales

Procedimientos

Consideraciones éticas

Método estadístico

Resultados

Discusión

Conclusiones

Anexos

Clasificación del asma, síntomas clínicos y valores espirométricos

Ecuaciones de regresión lineal para estimación de Edad Pulmonar

Nomogramas para estimación de edad pulmonar

Flujograma (Descripción del estudio)

Descripción de estimación de Edad Pulmonar del estudio

Tablas y Gráficas

RELACIÓN DE EDAD PULMONAR / EDAD CRONOLÓGICA COMO INDICADOR DE MEJORÍA Y GRAVEDAD EN PACIENTES CON

ASMA. María Isabel Castrejón Vázquez, Salvador Martínez-Cairo Cueto, Jorge Galicia Tapía, María Luisa Cuevas Uriostegui, Raúl Cicero Sabido

Resumen:

Antecedentes. El asma es un padecimiento respiratorio complejo de difícil diagnóstico, las pruebas espirométricas en relación con el tiempo de evolución y las edades pulmonar (EP) y cronológica (EC) pueden considerarse como variables importantes para una adecuada valoración funcional en el asma. Definiendo a la EP como "Un índice espirométrico predictivo inspiratorio y espiratorio, basado en valores predichos considerados como normales para edad, talla, peso y género en sujetos sanos" y se expresa en años de edad obtenida por Ecuaciones de Regresión Lineal. (Morris y Temple). La edad cronológica (EC) se define como "el tiempo de vida de sujetos sin enfermedad espiratoria en cualquier estadio de crecimiento y desarrollo valorada secuencial y longitudinal, se expresa en años de edad". **Sitio.** Consulta externa de Inmunología Clínica y Alergia del Hospital de Especialidades CMN, Siglo XXI y Neumología de HGZ # 1, IMSS. **Material y Método.** Se incluyeron en el estudio casos de asma comprobados por antecedentes de espirometría previa anormal con datos de obstrucción bronquial y la presencia de broncoespasmo recurrente. En el momento del estudio se encontraban asintomáticos, sin infección broncopulmonar y sin tratamiento con broncodilatadores o esteroides. Para obtener los valores de EP y EC a todos los casos se les realizaron pruebas espirométricas al inicio de estudio y durante el tiempo de observación. La Edad Pulmonar (EP) es la que presenta un individuo con una Edad Cronológica, y determinada de acuerdo a los valores espirométricos que corresponden a los predichos para una persona sana con una Edad Cronológica diferente. Ambas edades se relacionan en el indicador EP/EC considerando como valor normal el valor de 1 (uno). **Resultados.** Se estudiaron 70 casos, 22 (31%) hombres y 48 (69%) mujeres, con edad cronológica promedio de 35 años y edad pulmonar promedio de 48 años, con un valor promedio del indicador EP/EC de 1.42. Los pacientes tuvieron un tiempo de evolución del asma de 13 años, realizándose 350 espirometrías en los 70 casos durante en tiempo del estudio. El indicador EP/EC tuvo valores menores a 1 en asmáticos sintomáticos G1, G2 y G3 (GINA) con EP de 10 o más en relación con la EC, en general presentaron sintomatología cuando el indicador EP/EC fue menor de 1. En las mujeres clasificadas como G2 y G3, se observó en 143 mediciones, que la EP fue mayor que la EC posiblemente por el mayor tiempo de evolución del asma. En los hombres el mayor número de casos correspondió a G3 (59 espirometrías). Las diferencias de edad entre hombres y mujeres fueron más evidentes cuando se valoraron bajo la curva de distribución normal, observándose cambios en los valores del indicador EP/EC en relación con la gravedad del asma que mostraron valores menores o mayores a 1, sin embargo se observó una persistencia en la intersección bajo la curva, siempre en un mismo punto por lo que no se podía establecer un valor de corte entre los rangos, a pesar de estratificar y separarlos por género. Tomando como base los resultados del FEV₁, de las 350 espirometrías, el género y gravedad de la enfermedad, se realizó un análisis por curvas ROC con intervalos de confianza del 90% para la media poblacional, con una sensibilidad del indicador del 86%, con lo que fue posible apreciar el cambio en el comportamiento del indicador, para establecer un valor de corte bien definido entre los sanos y los 3 grados de severidad del asma lo que permitió separar los valores para los hombres y las mujeres. **Conclusiones.** La gravedad del asma puede valorarse objetivamente con el indicador EP/EC que muestra una variación dependiente de los valores espirométricos obtenidos, particularmente FEV₁. En los hombres el envejecimiento pulmonar se presentó de acuerdo a la severidad y tiempo de evolución de la enfermedad y en las mujeres la EP encontrada indicó un envejecimiento más precoz que en los hombres en relación con su EC.

Palabras clave: Edad Pulmonar, Edad Cronológica, Indicador EP/EC, Asma Bronquial.

Summary:

Antecedents. The asthma is a suffering breathing complex of difficult diagnosis, the tests spirometrics in connection with the time of evolution and the lung ages (EP) and chronological ages (EC) they can be considered as important variability's for an appropriate functional valuation in the asthma. Defining the EP like "An index predictive spirometrics inspyratories and espiratories, based on values predictive considered as normal for age, carve, weight and I generate in healthy fellows" and it is expressed in years of age obtained by Equations of Lineal Regression. (Morris and Temple). The chronological age (EC) he/she is defined as "the time of life of fellows without illness espiratories in any stadium of growth and sequential and longitudinal valued development, is expressed in years of age." **Place.** It consults external of Clinical Immunology and Allergy of the Hospital of Specialties CMN, XXI Century and Neumology of HGZ #1, IMSS. **Material and Method.** They were included in the study proven cases of asthma by antecedents of abnormal previous spirometries with data of bronchial obstruction and the presence of recurrent bronchoespasmo. In the moment of the study they were asyptomáticos, without infection bronchopulmonary and without treatment with bronchodilatadors or steroids. To obtain the values of EP and EC to all the cases they were carried out tests spirometrics to the study beginning and during the time of observation. The Lung Age (EP) it is the one that an individual presents with a Chronological and certain Age according to the values spirometrics that correspond to the predictors for a healthy person with a different Chronological Age. Both ages are related in the indicative EP/EC considering as normal value the value of 1 (one). **Results.** 70 cases were studied, 22 (31%) men and 48 (69%) women, with age chronological 35 year-old average and age lung 48 year-old average, with a value average of the indicative EP/EC 1.42. The patients had a time of evolution of the 13 year-old asthma, being carried out 350 spirometries in the 70 cases during in time of the study. The indicative EP/EC had smaller values at 1 in asthmatic symptomatic G1, G2 and G3 (GINA) with EP 10 or more in connection with the EC, in general they presented syptomatology when the indicative EP/EC was smaller than 1. In the women classified as G2 and G3, it was possibly observed in 143 mensurations that the EP was bigger than the EC by the biggest time in evolution of the asthma. In the men the biggest number of cases corresponded G3 (59 spirometries). The age differences between men and women were more evident when they were valued under the curve of normal distribution, being observed changes in the values of the indicative EP/EC in connection with the graveness of the asthma that you/they showed smaller or bigger values at 1, however one observes a persistence in the intersection under the curve, always in oneself point for what a court value could not settle down among the ranges, in spite of to stratify and to separate them for I generate. Taking like base the results of the FEV₁, of the 350 spirometries, the gender and graveness of the illness, one carries out an analysis for curved ROC with intervals of trust of 90% for the populational stocking, with a sensibility of the indicator of 86%, with what was possible to appreciate the change in the behavior of the indicator, to establish a value of very defined court between the healthy ones and the 3 degrees of severity of the asthma what allowed to separate the values for the men and the women. **Conclusions.** The graveness of the asthma can be valued objectively particularly with the indicative EP/EC that shows a dependent variation of the values obtained espirométricos, FEV₁. In the men the lung aging was presented according to the severity and time of evolution of the illness and in the women the opposing EP indicated a more precocious aging that in the men in connection with its EC.

Words key: Lung Age, Chronological, Indicative Age EP/EC, Bronchial Asthma,

Antecedentes

El proceso de envejecimiento y desarrollo del organismo humano, inicia con el nacimiento, por lo que es comprensible que existan modificaciones estructurales y funcionales del aparato respiratorio en las diferentes etapas de la vida. Los pulmones sufren cambios estructurales y funcionales que se observan en los volúmenes y capacidades pulmonares, que se caracterizan por una disminución en la fuerza muscular inspiratoria y en la distensibilidad de la pared torácica. La Capacidad Vital Forzada (FVC) disminuye 20 mililitros por año; así mismo, hay un aumento del Volumen Residual (VR). Las vías aéreas pequeñas tienden a colapsarse con volúmenes pulmonares bajos, la relación Volumen Residual y Capacidad Pulmonar Total (VR/CPT) a los 20 años de edad corresponde al 25%, y al 40% a los 70 años de edad. Este proceso, evoluciona paulatinamente conforme avanza la edad. ⁽¹⁻⁴⁾

La elastina amorfa proporciona cierta rigidez mecánica y fuerza tensil en las fibras elásticas pulmonares, encontrándose elevada en el inicio del desarrollo fetal, y disminuyendo al final de la maduración pulmonar. La mayor cantidad de elastina se encuentra después del nacimiento y durante los primeros años de vida, y llega al 90% en la edad adulta. ^(3,4) Las alteraciones moleculares de la matriz extracelular de la elastina se presentan por diversos factores internos y externos, lo que modifican la distensibilidad, la elasticidad y funcionalidad y Edad Pulmonar (EP) en el ser humano. ⁽⁴⁻⁸⁾

Las Pruebas Funcionales Respiratorias (PFR) han demostrado ser útiles en el diagnóstico, pronóstico, evolución y tratamiento de algunas enfermedades como el Asma. ⁽⁸⁻¹³⁾

El Asma es definida por el Colegio Americano de Enfermedades Pulmonares, La Sociedad Americana de Tórax y El Instituto Nacional de Salud de Corazón, Pulmón y Sangre (NHLBI/WHO) como una “Enfermedad caracterizada por síntomas crónicos y recurrentes de tos, disnea y sibilancias acompañada de inflamación crónica, hiperreactividad bronquial y disminución en la fuerza espiratoria de las vías aéreas, como una respuesta a varios estímulos internos y externos que producen broncoespasmo reversible al tratamiento”. ⁽¹⁴⁻²⁰⁾ Debido a estos cambios, las Pruebas de Función Respiratoria muestran alteraciones en los valores espirométricos durante los diferentes estadios de la enfermedad asmática. En la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) estas variaciones pueden estar presentes, y es posible la coexistencia de ambas enfermedades. ⁽²¹⁻²⁵⁾

En México la prevalencia del asma varía entre el 5 y 10 % de la población general, con una mortalidad que va del 0 al 7 %, los grupos más afectados corresponden a la población menor a un año y mayor de 65 años; con una relación hombre/mujer de 2:1, con una mayor morbimortalidad e incidencia, en Tlaxcala, Hidalgo, Puebla, Querétaro y Zacatecas. El Asma ocupó el 20 lugar entre las causas de mortalidad en la República Mexicana hasta 1995. La prevalencia reportada para México va del 3 al 6% y está influenciada por factores socioeconómicos, demográficos y ambientales. ⁽²⁶⁻³⁰⁾

Las variaciones funcionales respiratorias observadas en los diferentes estadios de la enfermedad asmática, no se encuentran bien estudiadas en relación con el crecimiento y la edad, por lo que se interpretan en forma inadecuada, poco precisa y no confiable a pesar de ser mediciones objetivas, por lo que no se ha podido relacionar la morbilidad y mortalidad con los factores de riesgo, seguimiento clínico, pronóstico y diagnóstico de la enfermedad. El paciente asmático asintomático se encuentra con variaciones de tipo obstructivo y espirométricamente con modificaciones en los volúmenes, flujos y difusión de gases que pueden estar presentes después de la “curación clínica”, no correlacionándose las manifestaciones clínicas de Hiperreactividad Bronquial (HRB) con los valores espirométricos de Asma que indiquen mejoría, empeoramiento y gravedad pulmonar. ⁽³⁰⁻³⁹⁾ La espirometría es un estudio objetivo, que junto con los signos y síntomas clínicos es útil en el monitoreo y seguimiento de la función pulmonar en los asmáticos aún en estados asintomáticos. Los espirómetros realizan mediciones precisas y confiables para la interpretación de los valores y variabilidad en sujetos sanos y enfermos. Estos han servido de base para establecer los límites de normalidad de la función respiratoria, de acuerdo a la variación individual de género, raza, talla, peso, edad cronológica y otros como la ocupación, ubicación geográfica, grado de exposición a tabaco, medio ambiente, estado socioeconómico y estado pasado/presente de salud. ⁽³⁶⁻⁴⁶⁾

En México los límites de normalidad para los valores de la función pulmonar no están bien establecidos y Cifras Teóricas Normales (CTN) se han obtenido como resultado de estudios, que han propuesto fórmulas que tienen como finalidad la reproducibilidad espirométrica con base a valores de predicción y gasométricos de los volúmenes y capacidades pulmonares en diferentes grupos de edad y género en población sana. ⁽⁴⁵⁻⁵⁰⁾

El grado de severidad y variabilidad clínica en los asmáticos, corresponden a las Guías y Recomendaciones Prácticas de La Asociación Americana para los Cuidados Respiratorios (AARC), La Sociedad Americana de Tórax (ATS), El Instituto Nacional de Salud de Corazón, Pulmón y Sangre (NHLBI / WHO), y el Reporte del Panel de Expertos (EPR2), como se muestran en el **Anexo 1** ⁽⁴⁸⁻⁵³⁾

En 1985 James F. Morris y William Temple, introducen el término Edad Pulmonar (EP), definiéndolo como “Un índice predictivo inspiratorio espirométrico, interpretado en años y obtenido por ecuaciones de regresión lineal”. Calculan los valores espirométricos con las Edades Cronológicas (EsCs) en un grupo de 988 voluntarios sanos no fumadores (hombres/mujeres), entre 20 y 84 años de edad, derivando ecuaciones de regresión lineal, con las que diseñaron nomogramas para cuatro parámetros: Volumen Espiratorio Forzado en el Primer Segundo (FEV_1), Capacidad Vital Forzada (FVC), Flujo Espiratorio Forzado ($FEF_{25-75\%}$) y Flujo Espiratorio Forzado ($FEF_{200-1200\%}$). El primer estudio reportó que la función pulmonar disminuye progresivamente con la EC, género, talla, peso, presencia de enfermedad, tabaquismo, exposiciones ambientales y factores genéticos. ⁽⁵¹⁻⁵⁶⁾

El segundo estudio dividido en dos fases, propone un método para calcular la EP como se muestra en el **Anexo 2** midiendo la variación de la función pulmonar de los valores espirométricos expresada en años, esto interpretado como una relación proporcional de la Edad Pulmonar (EP) entre la Edad Cronológica (EC) EP/EC . La primera fase realizada en voluntarios sanos no fumadores (hombres/mujeres), demostró mediante métodos matemáticos, un valor estimado individual para el cálculo de la Edad Pulmonar cruzando los valores de la edad cronológica y la estatura en forma lineal y recta, resultando una similitud en los valores de la edad pulmonar y la cronológica. **Anexo 3** ⁽⁵³⁻⁵⁶⁾ En la segunda fase se estudiaron empleados de un hospital, y pacientes con enfermedades pulmonares. Los grupos se estratificaron de acuerdo al diagnóstico clínico, resultado de espirometría y las respuestas de un cuestionario de salud respiratorio. Los valores se clasificaron como normales (sanos) y anormales (enfermos). ⁽⁵⁵⁻⁵⁹⁾ Los resultados mostraron que los sanos obtuvieron valores mayores en la espirometría, iguales o menores entre la edad pulmonar y cronológica, los enfermos mostraron valores espirométricos menores, edades pulmonares iguales o mayores de 20 años en relación con las cronológicas, concluyendo una relación

proporcional entre la EP/EC, es útil como predictor de la función pulmonar expresada clínicamente en años. ⁽⁵¹⁻⁵⁹⁾

En 1996 Prokhorov et al, realizaron dos estudios en adolescentes sanos fumadores y no fumadores, con datos de función y parámetros ventilatorios y EP. En el primer estudio se investigó la alteración de valores en la función pulmonar, y a la EP como una respuesta a la exposición aguda y experimental al tabaco. Y se evaluaron valores de parámetros de la función pulmonar, EP y síntomas respiratorios en adolescentes fumadores y no fumadores. Los resultados mostraron en estudio pre-prueba una EP promedio de 8.5+3.1 años (27.5 a 29.84 años) más viejos en relación con la EC, con una reducción del 4.4% en la función ventilatoria en ambos estudios. También se observó un aumento de EP después de fumar de 2.7+1.1 años (11.2+2.8 años) más viejos en relación con la EC con la exposición aguda y crónica al tabaco. Concluyendo que los valores espirométricos y los parámetros ventilatorios son buenos indicadores para valorar la función pulmonar, mostrando que la relación entre EP y EC del 9 al 30 % en adolescentes fumadores y no fumadores varía de manera directa en relación al tiempo de exposición al tabaco. ⁽⁵⁴⁻⁶⁰⁾

En el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, IMSS, se realizó un estudio preliminar cuyo objetivo fue conocer si existían diferencias y alguna relación entre los valores de la Edad Pulmonar y Cronológica (EP/EC) en 111 voluntarios (sanos/asmáticos), la Edad Pulmonar se calculó de acuerdo a las ecuaciones de regresión lineal y nomogramas propuestos por Morris y Temple en forma automatizada y en base a los valores predichos espirométricos de Crapo. Los resultados mostraron EsPs menores (26 años/sanos) y mayores (86 años/asmáticos) en relación con las EsCs. Encontrando en los asmáticos una relación mayor entre la EP/EC del 6.6 al 36.37 % (-21.5+14.87años), y en los sanos una relación menor entre la EP/EC del 18.7 al 1.2 % (8.74+9.97 años). Concluyendo que sí existen diferencias y una correlación entre la edad pulmonar y la cronológica entre los sanos y enfermos. ^(53, 54, 61,62)

Justificación

Los valores de la relación entre la Edad Pulmonar y Cronológica (EP/EC) obtenidos por espirometría no se han estudiado aún, por lo que es necesario evaluar los rangos que

pueden servir como indicador de mejoría, empeoramiento y gravedad en las etapas iniciales o avanzadas de la enfermedad pulmonar asmática en hombres y mujeres, incluyéndose para su estudio los parámetros habituales de la espirometría y diarios de síntomas respiratorios. Este conocimiento influye de manera directa en la educación del paciente y su adherencia a los diferentes tratamientos médicos así como para el desarrollo e implementación de estrategias preventivas en los diferentes programas educativos y epidemiológicos con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes y evitar evoluciones fatalmente progresivas.

Planteamiento del problema

No se sabe si la relación entre la Edad Pulmonar y la Cronológica (EP/EC) es un buen indicador de mejoría y gravedad pulmonar en el paciente asmático.

Hipótesis general

La relación entre la Edad Pulmonar y la Cronológica (EP/EC) es un buen indicador de la mejoría y gravedad de la función pulmonar en los pacientes con Asma. Se considera que la relación de EP/EC mayor de 1 es un buen indicador del empeoramiento pulmonar, cuando se encuentra igual o menor a 1 indica mejoría o normalidad y en estadios asintomáticos los pacientes asmáticos muestran una relación EP/EC menor a 1.

Por lo tanto, puede ser considerado como un indicador de la severidad de la enfermedad pulmonar tanto clínica como espirométricamente, en el seguimiento del asma.

Hipótesis 1

La relación entre EP/EC igual ó mayor a 1 es un buen indicador de mejoría en pacientes asmáticos

La relación entre EP/EC menor a 1 es un buen indicador de empeoramiento o gravedad pulmonar en pacientes asmáticos

Hipótesis 0

La relación mayor de 1 entre la EP/EC, no es un buen indicador de empeoramiento o gravedad de la función pulmonar y la relación menor de 1 tampoco indica mejoría pulmonar en pacientes asmáticos

Objetivo primario

Determinar si la relación menor o mayor de 1 entre la Edad Pulmonar/Edad Cronológica (EP/EC), es útil como indicador de mejoría, empeoramiento o gravedad pulmonar en pacientes asmáticos

Objetivos secundarios

- Conocer el rango de los valores del indicador EP/EC
- Describir la variación en valores del indicador EP/EC, de acuerdo con severidad del asma en hombres y mujeres
- Correlacionar el indicador EP/EC con los valores espirométricos de Volumen Espiratorio Forzado en el Primer Segundo (FEV₁)
- Determinar si la variabilidad de valores del indicador EP/EC se asocia con síntomas clínicos, grado de obstrucción pulmonar y severidad de la enfermedad asmática

Material y Métodos

Diseño del estudio

Se formó una cohorte con seguimiento prospectivo, donde se eligieron hombres y mujeres entre 10 y 80 años, con diagnóstico de asma establecido por cuadro clínico y pruebas de función respiratoria previas; asintomáticos de un mes antes y que no utilizaran broncodilatadores ó esteroides inhalados en el momento de la selección. A todos se les solicitó su consentimiento firmado por escrito, en el caso de menores de edad al padre o tutor. Una vez ingresados al estudio, se elaboró historia clínica completa, hoja de reporte y seguimiento clínico de cada paciente y les fue asignado un número de código para identificación posterior. Desde la visita inicial, a todos se les realizó una espirometría basal con reversibilidad del 12%, de acuerdo a los estándares y recomendaciones de la ATS y criterios de Enright, con un espirómetro de flujo con sensor de turbina portátil marca Spirometrics, Inc. Flowmate LTE modelo 2500 con voltaje 9-12 Vdc 500 ma, con un programa integrado computarizado para calcular la Edad Pulmonar de acuerdo con las ecuaciones de regresión lineal y nomogramas propuestos por Morris/Temple y utilizando los valores predictivos de Crapo. **(Anexo 4)** ^(54, 63,66)

Se construyeron 5 parámetros en base a los síntomas clínicos, valores espirométricos, Edad Pulmonar y Cronológica para contrastarlos por separado, con el género y el indicador EP/EC (síntomas clínicos + EP/EC, EP+FEV₁, EP+FVC, EP+FEV₁/FVC y EP/EC), y a cada parámetro se le asignó un número entre 1 y 2 para poder contrastarlos y correlacionarlos como se muestra en la tabla del **Anexo 5**.

El seguimiento clínico y espirométrico se realizó en un tiempo de 8 meses de Marzo de 1999 a Enero 2000, citando al paciente cada 48 días, tiempo que se calculó en forma arbitraria, con un seguimiento estadístico cada 2 meses hasta Diciembre de 2007 tiempo en el que se logró establecer los valores para el indicador EP/EC, concentrando los resultados en hojas Excel para su análisis final.

Selección y tamaño de la muestra

Con el objeto de conocer la distribución estadística del indicador EP/EC, se llevó a cabo un estudio piloto basado en una muestra inicial de 800 pacientes los cuáles fueron atendidos anualmente en la consulta externa del IMSS, de la cuál se extrajeron 111 voluntarios que fueron calificados como sanos y asmáticos; hombres y mujeres, el estudio tuvo como objetivo conocer si existían diferencias entre la Edad Pulmonar la Cronológica en ambos grupos, proponiendo esta relación como un indicador diagnóstico y pronóstico. Considerando a la relación entre la Edad Pulmonar y Cronológica (EP/EC) como la variable de estudio y tomando como referencia la información previa, se alimentó un modelo de muestreo para estimar la media poblacional de una variable continua, considerándose en este estudio a la Edad Cronológica. De acuerdo a estos resultados, se consideró un tamaño de muestra calculada y constituida por 50 mujeres y 15 hombres asmáticos, la muestra así constituida, tuvo una representatividad del 8% de la población objetivo y en un periodo de tres meses fueron seleccionados 70 pacientes en forma consecutiva continua, donde cada uno cumplió con los criterios de inclusión, consiguiéndose una muestra real de 48 mujeres y 22 hombres asmáticos que finalizaron el estudio.

Sitio del estudio

Pacientes de la consulta externa del servicio de Inmunología Clínica y Alergia del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI y el servicio de Neumología del Hospital General de Zona # 1 “Gabriel Mancera” del IMSS.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- * Hombres y mujeres.
- * Entre 10 y 80 años de edad.
- * Con diagnóstico médico y/o clínico establecido de asma, demostrada por signos, síntomas y pruebas de función respiratoria previas.
- * Asmáticos en cualquier grado de severidad en el momento de la selección.
- * Fumadores y no fumadores.

Criterios de exclusión

- Mujeres asmáticas embarazadas en cualquier trimestre de gestación
- Asmáticos que hubieran presentado crisis asmática dos semanas previas a la selección
- TBP, EPOC ya establecido y otras Neumopatías
- Enfermedades crónicas extra-pulmonares (DMA 2, HAS, Cardiopatías, VIH, Neoplasias y otras enfermedades Crónico-Degenerativas)
- Que no desearan participar o continuar en el estudio
- Que no pudieran realizar las espirometrías en forma adecuada

Descripción de variables

- ◆ Asma
- ◆ Edad Pulmonar
- ◆ Edad Cronológica

- ◆ Indicador EP/EC
- ◆ Género, talla, peso y tiempo de evolución de la enfermedad
- ◆ Espirometría (FEV₁, FVC, relación porcentaje FEV₁/FVC)

Diferencias en el estado clínico

- * Asintomático
- * Mejoría
- * Empeoramiento o gravedad

Descripción conceptual y operacional

Asma: síntomas crónicos y recurrentes de tos, disnea y sibilancias inspiratorias con hiperreactividad bronquial y disminución en la fuerza espiratoria de las vías aéreas, con obstrucción variable como respuesta a estímulos internos o externos que producen broncoespasmo reversible al tratamiento, considerándose Grado 1 (Leve Intermitente/Persistente), Grado 2 (Moderada) y Grado 3 (Grave). ^(12, 18, 30,53) Variable cualitativa ordinal

Edad Pulmonar: valor predictivo interpretado y medido que corresponde a una persona sana de determinados años de edad, obtenido por ecuaciones de regresión lineal en forma automatizada, obtenido por espirometría y basado en valores de nomogramas propuestos por Morris/Temple y predichos de Crapo, **Anexo 6** ^(53, 54,63) Variable continua medida por escala numérica

Edad Cronológica: referencia numérica desde el nacimiento, que se encuentra en cualquier edad del crecimiento y desarrollo, valorada en forma secuencial y longitudinal, expresada en años de edad vividos. ^(64,65) Variable continua medida por escala numérica

Indicador EP/EC: medida cuantitativa de la relación entre la Edad Pulmonar y la Edad Cronológica de la que se obtienen valores menores, iguales o mayores a 1 que puede ser utilizado como indicador para valorar los cambios de mejoría, agravamiento ó gravedad pulmonar. ^(49, 53, 54, 62-65) Variable continua numérica

Talla: crecimiento lineal centrifugo que condiciona un cambio gradual en las proporciones relativas coronilla-pubis y pubis-talón, valorada en centímetros desde la coronilla hasta los talones. ^(64, 65) Variable continua numérica medida con escalas de intervalo

Peso: fuerza resultante de la acción de la gravedad sobre un cuerpo. ^(64, 65) Variable continua numérica con escalas de proporción (medida en kilogramos)

Género: conjunto de individuos que tienen el mismo sexo. ^(64,65) Variable categórica dicotómica (femenino/masculino)

Tiempo de evolución de enfermedad: tiempo desde que se presentan signos y síntomas clínicos de una enfermedad y/o diagnóstico por un médico. ^(4, 16, 18, 19, 36, 63,65) Variable continua medida por escalas de intervalo y años

FVC (capacidad vital forzada): máxima cantidad de aire expulsado por una espiración máxima prolongada que va precedida de una inspiración máxima. ^(18, 52, 53,63) Variable continua medida por escala numérica

FEV₁ (volumen espiratorio forzado en el primer segundo): volumen espirado al final del primer segundo de la capacidad vital que se modifica con los cambios en el calibre de las vías aéreas, por broncoespasmo o uso de broncodilatador. ^(18, 52, 53,63) Variable continua medida por escala numérica

%FEV₁/FVC (relación %FEV₁/FVC): expresión de la fracción porcentual de la capacidad vital expulsada al finalizar el primer segundo de la espiración. ^(18, 52, 53,63) Variable continua medida por escala numérica

Diferencias en el estado clínico

Asmático Asintomático: paciente con historia de diagnóstico clínico y espirométrico de asma, con ausencia de signos y síntomas clínicos. ^(15, 18, 52, 53,65) Variable categórica dicotómica (presente/ausente)

Mejoría: paciente con diagnóstico clínico y espirométrico de asma, que presenta signos y síntomas de vías respiratorias en forma intermitente o persistente, de día ó de noche, con o sin hiperreactividad bronquial (HRB), que mejora espontáneamente o con el uso de fármacos hasta estados asintomáticos. ^(15, 18,52, 53, 65) Variable categórica dicotómica (presente/ausente).

Gravedad o Agravamiento: paciente con diagnóstico clínico y espirométrico de asma, que presenta signos y síntomas de vías respiratorias altas en forma constante y frecuente, de día y de noche, con limitación importante de las actividades diarias, que tiene exacerbaciones o remisiones frecuentes de HRB. Requiere del uso de fármacos en forma continua, progresiva, que no mejora ni clínica ni espirométricamente con el tratamiento. ^(15, 18, 52, 53,65) Variable cualitativa dicotómica (presente/ausente)

Consideraciones éticas

El protocolo fue sometido y aceptado al Comité de Ética y Bioseguridad del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI y al Hospital General del Zona # 1 “Gabriel Mancera” del IMSS; comprendido el estudio en el Reglamento de la Ley General de Salud y la Declaración de Helsinki modificada en la 52 Asamblea General, Edimburgo Escocia, Octubre 2000. Nota de Clarificación sobre el párrafo 29, añadida por la Asamblea General, Washington, 2002 ^(28, 29,30) solicitando el consentimiento informado por escrito y firmado por el paciente, padre o tutor antes de ingresar al estudio. ^(67, 68,69)

Análisis estadístico de los datos

Se utilizó estadística descriptiva (medias, desviaciones estándar y frecuencias), para fines de interpretación, se consideraron como variables importantes y medidas reproducibles al FEV₁ y la FVC. Para las ecuaciones de predicción se elaboraron Modelos de Regresión Múltiple y Lineal, generándose una Ecuación de Regresión Lineal para hombres y mujeres basada en la EP, EC, género, talla, peso por separado con el objeto de evitar interpretaciones erróneas, ya que se observaba un desplazamiento paralelo como efecto del género en las pendientes de la función pulmonar en ambos grupos en relación con la talla y el peso. Para conocer el valor del Indicador EP/EC y su impacto en la función pulmonar las diferencias observadas y predictivas entre los valores espirométricos y las diferentes variables fueron suficientes para proponer modelos, que fueron incluidos en las ecuaciones de referencia ya propuestas.

Se utilizó la “t” de *student* para medias independientes, para correlacionar las Edades Pulmonares y las Edades Cronológicas intra y entregupos. Cuando los valores fueron no homogéneos se aplicaron pruebas de U de Man-Whitney, W de Wilcoxon, ANOVA de dos vías, para comparar los promedios entre ambas edades (EP y EC), la severidad y gravedad del asma y los valores espirométricos.

Para observar el efecto del estado asintomático y sintomático con la variabilidad entre los valores del Indicador EP/EC, se evaluó la reproducibilidad de los esfuerzos para FEV₁, FVC considerando 0 si el FEV₁ y FVC reunían los mismos criterios de 1 si alguna de las dos pruebas cumplía dichas normas, y 2 si ninguna de las dos lo hacía. El mismo criterio de reproducibilidad se aplicó con el uso del indicador EP/EC, considerando de 0 a .99 como normal o asintomático; 1 sintomático o con mejoría, y 1.99 + ó más moderado o grave, de acuerdo a los indicadores de mejoría y gravedad previamente construidos.

Se aplicaron pruebas de Correlación Múltiple, Análisis Multivariado y Curvas ROC.

Comparando los valores espirométricos y del indicador EP/EC del presente estudio con los reportados por Morris y Temple, ⁽⁵⁴⁾ Prokhorov, ⁽⁶⁰⁾ Taeusch, ⁽⁷¹⁾ Sorlié, ⁽⁵⁾ Pretty, ⁽⁷⁾ Crapo, ⁽⁶³⁾ Gautier, ⁽³⁶⁾ Castrejón, ⁽⁶¹⁾ Reynaga, ⁽⁴⁵⁾ y Pérez-Padilla ⁽⁴⁷⁾

Resultados

Se concentraron las espirometrías en las que se compararon valores del indicador EP/EC, FEV₁, FVC, relación de FEV₁/FVC, Edad Pulmonar (EP), Edad Cronológica (EC) con el género, talla, peso, síntomas clínicos, severidad y tiempo de evolución de la enfermedad en forma paralela en 70(100%) pacientes asmáticos asintomáticos. De estos, 22 (31%) fueron hombres y 48 (69%) mujeres. La mejoría y gravedad pulmonar se evaluó clínica y funcionalmente de acuerdo con la variabilidad del indicador Edad Pulmonar/Edad Cronológica (EP/EC) durante un periodo de 8 meses. Realizando visitas periódicas cada 48 días (192 días en total), obteniendo un total de 5 mediciones por cada paciente con un total de 350 espirometrías desde la basal a la última visita en todo el grupo. Del total de pacientes estudiados, el valor del indicador EP/EC promedio fue 1.42, las Edades Pulmonares mostraron una edad promedio de 48 años y las Edades Cronológicas de 35 años, el tiempo de evolución de la enfermedad promedio de 13 años. Por interrogatorio clínico se encontró que del grupo total 22 (30%) fueron positivos para tabaquismo, de los cuales 12 (17%) eran mujeres y 9 (13%) hombres, 48 (70%) fueron negativos, de estos 36 eran (51%) mujeres y 13 (18%) hombres. En la **Tabla 1** se muestran los datos antropométricos y generales de acuerdo con el género, tabaquismo positivo y negativo, valores de reproducibilidad espirométrica con el FEV₁ y la estratificación del grado de severidad de la enfermedad en los hombres y las mujeres por separado. Cuando se realizó la distribución estadística de los 70 pacientes; tomando en consideración las 350 espirometrías, días de seguimiento y grados de severidad de la enfermedad; se considero al 1 como el valor normal del índice EP/EC.

Para valorar la severidad de la enfermedad pulmonar se consideró a la edad, género y los valores obtenidos del FEV₁ de acuerdo a la Clasificación Internacional de Asma (GINA) como G1 (Leve Intermitente/Persistente), G2 (Moderado) y G3 (Grave) lo que nos permitió estratificar en tres grupos de edad a los hombres y las mujeres por separado y así relacionarlos con el FEV₁ según los valores espirométricos predichos propuestos por Crapo como base, para establecer los valores del indicador EP/EC lo que nos permitió relacionar a ambas edades menores o mayores a 1, observando una mayor concentración en el G2 con valores del indicador de 0 a 1, y en forma más importante en los G2 y G3 cuando los valores se encontraban entre 1 y 2. **(Gráfica 1)**

Se valoró la evolución del indicador EP/EC y su interacción entre la severidad y el seguimiento clínico del Asma desde la medición basal hasta los 192 días, mostrando valores

para "F" de 2.33 (63.7%) y una diferencia de $p < 0.00001$ para la severidad, donde observamos claramente la separación de los tres grados de severidad en forma paralela y su relación con valores del indicador por abajo y arriba de 1, lo que se consideró estadísticamente significativo. **(Gráfica 2)** Durante la evaluación del comportamiento del indicador EP/EC y su correlación con la gravedad de la enfermedad en el grupo total, se observaron valores menores a 1 con edades pulmonares menores en los asmáticos Leves Intermitentes/Persistentes en todas las mediciones y mayores a 1 en los asmáticos moderados y graves, valores que fueron constantes en la 2ª, 3ª y 4ª medición, relación se observó más clara al realizar la separación de los grupos en hombres y mujeres, encontrando valores más elevados en los hombres en comparación con las mujeres.

Al comparar los valores del FVC, FEV₁ y %FEV₁/ FVC en ambos grupos en cada medición y por separado para contrastarlas con la Edad Pulmonar, se encontraron diferencias para la EP y el FEV₁ del 17.67 al 31.93% considerándose estadísticamente significativo con una $p < 0.001$, no así para la FVC y la % FEV₁ / FVC que mostraron una $p = 0.549$, siendo la diferencia más constante en la 2ª y 4ª medición. Cuando se contrastó a la Edad Pulmonar con la Edad Cronológica y los valores espirométricos por separado se observó que la EP fue mayor a la EC, comportándose los valores espirométricos siempre en forma inversa mostrando valores siempre bajos para FEV₁, FVC y la relación %FEV₁/FVC. Cuando se evaluó el efecto de la severidad de la enfermedad con la mejoría, la gravedad o el empeoramiento del asma en ambos grupos y en las 350 espirometrías se encontró una correlación con el indicador EP/EC para los tres grados: G1 Leve Intermitente/Persistente de 0 a 0.2; G2 Moderado de 0.2 a 2.6; y G3 Grave de 1.4 a 8, observándose una asociación importante entre los síntomas clínicos, el grado de obstrucción pulmonar obtenido del FEV₁, EP y la EC como se muestra en la **Tabla 3**

Cuando se observó el valor de los rangos bajo la curva normal que tenía un intervalo de confianza del 95%, en algún momento siempre entrecruzo por debajo y arriba de 1 lo que no permitía realizar una separación adecuada del grado de estos valores, observando en la distribución del indicador claramente los valores menores y mayores a 1, en los tres grados de severidad aun con la estratificación y separación por género, observando la persistencia de la intersección bajo la curva siempre en un mismo punto por lo que no se podía establecer un valor para el rango como se muestra en la **Gráfica 3 y 4** . Por lo que se estratificó y separó a hombres y mujeres nuevamente para buscar diferencias, observando

en las mujeres Edades Pulmonares mayores en comparación con las Edades Cronológicas y no encontrando el G1 pero si los G2 con una mayor concentración en 143 mediciones y el G3 con 97 mediciones, atribuyéndose al mayor número de mujeres en el estudio y mayor tiempo de evolución de la enfermedad, con entre ambas edades, en los hombres sí encontramos los tres grados (G1, G2 y G3) con una mayor concentración en el G3 con 59 mediciones. **(Grafica 5 y Tabla 4)**

Tomando como base los resultados del FEV₁, las 350 espirometrías, género y grado de severidad antes obtenido, se realizó un análisis por curvas ROC con intervalos de confianza del 90% para la media poblacional. La sensibilidad del indicador se colocó en el 86%, lo que permitió conocer el valor para el rango, y lograr una mejor estratificación de la severidad del Asma, redistribuyéndose en ambos grupos: mujeres G2 de 140 y G3 de 100; para los Hombres G1 de 25, G2 de 15 y G3 de 70. Gracias a la aplicación de las pruebas ROC fue posible apreciar el cambio en el comportamiento del indicador, y así establecer los valores del rango del indicador EP/EC, consiguiéndose una mejor estratificación para la severidad de la enfermedad en las mujeres y los hombres asmáticos, así como asignar un valor para el sano. **(Tabla 5)**

Por otro lado se valoro el estado clínico con el resultado de los 5 parámetros construidos correlacionándose con el indicador EP/EC, y estratificando dos grupos: grupo 1 (asintomáticos y con mejoría) y grupo 2 (agudos y graves). En el grupo 1, el valor del Indicador EP/EC fue más bajo comparado con el grupo 2, en el que encontró una relación del 13.32% entre ambas edades con una $p < 0.001$. Al contrastar el indicador EP/EC con el grado de obstrucción los valores espirométricos de FEV₁ y FVC estos fueron más elevados en el grupo 1 y en el grupo 2 los valores disminuyeron en forma significativa, mostrando una $p < 0.001$, no encontrando cambios en la relación % FEV₁/FVC para ambos grupos, con una $p = 0.558$. **(Tabla 6)** Cuando se correlacionó el género con el indicador EP/EC y los síntomas, se encontraron valores más bajos en los hombres y más elevados en los moderados-graves, no considerándose estadísticamente importante, atribuyéndose al menor número de hombres en el grupo, en las mujeres los valores fueron más homogéneos. En la correlación de la EP con los valores espirométricos, EP+FEV₁ y EP+FVC se observo una mayor obstrucción pulmonar de 2.1 a 4% en los hombres moderados a graves, y en EP+FEV₁+FVC no se observaron diferencias en la obstrucción en ambos grupos.

Al correlacionar por separado la EP y EC con los síntomas clínicos, en las cinco mediciones,

se encontraron Edades Pulmonares de 32.5 a 63 años mas grandes, con una relación del 31.9% entre ambas edades. La más importante se presentó en la 3^a medición, agudos-graves (2), los que mostraron Edades Cronológicas promedio de 38.1años y Edades Pulmonares promedio de 63 años; observando una disminución en los valores de la 3^a a la 4^a medición para la Edad Pulmonar con una $p < .001$ con una relación de 24.5 años para ambos grupos.

Se contrasto solamente el efecto de la EP (años) con el grado de obstrucción y se estratificó en dos grupos: de asintomáticos a leves y de moderados a graves, considerando los valores obtenidos en las 350 espirometrías de las cinco mediciones, primero se contrastó a la EP con el FEV₁ (EP+FEV₁), obteniéndose valores no homogéneos, por lo que se aplicaron las pruebas no paramétricas de W de Wilcoxon y U de Man-Whitney modificándose en forma significativa la FVC y el FEV₁, sólo en los hombres, se utilizó la R de Pearson para correlacionar ambos grupos encontrando Edades Pulmonares más jóvenes con menor obstrucción y mejor función pulmonar en los asintomáticos a asmáticos leves, en los moderados a graves las Edades Pulmonares fueron más viejas, con mayor obstrucción y una función pulmonar más deteriorada, con una p de 0.000. Con la FVC (EP+FVC) se observó una situación similar en el grupo de los asintomáticos a leves una menor obstrucción en los moderados a graves con una mayor obstrucción, observándose diferencias para la Edad Pulmonar en ambos grupos de 27.64% con una $p < 0.001$. Con el FEV₁+ FVC (EP+FVC+FEV₁) se observaron diferencias en cuanto al grado de obstrucción igual que las anteriores para la EP en ambos grupos del 14.18% con una media de 59.11 años, y mostrando Edades Pulmonares más viejas con valores espirométricos más bajos para el FEV₁. En la relación de %FEV₁/FVC los pacientes que presentaron una obstrucción moderada a grave, mostraron una $p < 0.001$. Cuando los valores para la Capacidad vital (FVC) fueron similares en ambos grupos, se encontró una $p = .280$ que no se consideró estadísticamente significativa. **(Tabla7)** Por último cuando se interrogo la presencia de tabaquismo, se contrastó la Edad Pulmonar con los asmáticos fumadores y no fumadores y los valores espirométricos en las 5 mediciones, los valores de la edad fueron similares en ambas condiciones, no encontrando diferencias que fueran significativas en el grupo total mostrando una $p = 0.559$, sin embargo cuando se contrastó a hombres y mujeres por separado, se observaron valores diferentes y no homogéneos, por lo que se aplicaron pruebas W de Wilcoxon y la de U de Man-Whitney, observándose Edades Pulmonares más viejas en los fumadores con los no fumadores mostrando una diferencia significativa con una

$p < 0.001$, diferencia atribuida al tiempo de fumar.

Discusión

El envejecimiento pulmonar indica alteraciones de la edad relacionadas con la función pulmonar, que se modifica de igual manera que la edad cronológica como consecuencia de diversos factores como peso, talla, género, tabaquismo, tratamientos médicos, medio ambiente y el tiempo de evolución de alguna enfermedad pulmonar o sistémica de existencia previa.

Bossa, ⁽¹⁾ Mérida, ⁽²⁾ Taeusch ⁽⁷¹⁾ consideran que el proceso de envejecimiento humano se inicia con el nacimiento, porque existen modificaciones estructurales y funcionales en las diferentes etapas de la vida, que se acentúan con la presencia de enfermedad. El envejecimiento pulmonar prematuro se refleja en los resultados del presente estudio, en el que se encontraron Edades Pulmonares (EsPs) de 10 años y un solo caso de 117 años, mayores y menores que las Edades Cronológicas (Escs) de 13 a 73 años). Las diferencias encontradas en los valores del indicador de EP/EC, menores y mayores a 1, permiten valorar la presencia del envejecimiento pulmonar prematuro.

La EP y la EC son mediciones objetivas con valores reproducibles, duros y confiables que indican salud o enfermedad pulmonar. Estas se emplearon en este estudio de acuerdo con los criterios propuestos por Morris, ⁽⁵⁴⁾ Gautier, ⁽³⁶⁾ Prokhorov ⁽⁶⁰⁾ y el estudio piloto, ⁽⁶¹⁾ para la construcción del indicador (EP/EC). Se encontraron variaciones evidentes en los valores de EP y EC en forma individual y de grupo, durante el seguimiento, hasta 192 días y en cinco mediciones consecutivas donde se obtuvieron 350 espirometrías.

En casos leves el valor del indicador EP/EC solo tuvo una cifra un poco mayor a 1 pero en la mayoría de los casos leves se presentaron cambios mínimos en las cinco etapas estudiadas, en tanto que en los casos moderados y graves el indicador estaba mas elevado, pero el valor

del indicador no cambió de manera significativa aunque en los graves hay una tendencia a la mejoría, lo que indica una mayor persistencia del proceso asmático. La espirometría es útil para el monitoreo de la fisiopatología en enfermedades pulmonares, por su fácil manejo, bajo costo y rapidez en la obtención de resultados y puede hacerse con programas computarizados que calculan los diferentes parámetros de la función respiratoria y la Edad Pulmonar (EP). El deterioro funcional ventilatorio, la Edad Cronológica (EC) y el cuadro clínico, permiten estimar la evolución de la enfermedad respiratoria. Sin embargo, la inadecuada interpretación de los valores en las diferentes variables ventilatorias, conduce a diagnósticos equivocados y deficiencias en el seguimiento y pronóstico de la enfermedad pulmonar.

La EP es un índice basado en valores obtenidos de las variables de las Pruebas Funcionales Respiratorias (PFR), FEV₁, FVC, índice % FEV₁/FVC y FEF_{25-75%}. La EP puede modificarse por alguna alteración en la función pulmonar.

La relación Edad Pulmonar/Edad Cronológica (EP/EC) menor o mayor de 1, es un indicador útil en el diagnóstico y seguimiento en la evolución de la enfermedad asmática.

En pacientes asmáticos asintomáticos, se observó una mejoría clínica y funcional, en forma constante y significativa, relacionada con los valores del indicador, que fue menor ó igual a 1.

En los pacientes sintomáticos, los valores del indicador siempre fueron mayores a 1, mostrando una función pulmonar más deteriorada, reflejada espirométricamente en los valores del FEV₁ (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) como se muestra en la **Tabla 3** y en los valores de la EP. Las diferencias encontradas son similares a los observados por Pretty,⁽⁷⁾ Prokhorov,⁽⁶⁰⁾ Morris,⁽⁵⁴⁾ Castrejón,⁽⁶¹⁾ y Guenard.⁽⁷⁰⁾

Al igual que Morris y Temple, Townsend, Prokhorov y Castrejón, nuestros resultados mostraron diferencias significativas entre EP y EC; haciendo hincapié que en los estudios se utilizaron la EP y EC por separado.

Los resultados del estudio muestran que los pacientes con asma, tienen una relación EP/EC con variaciones importantes durante el seguimiento de la severidad o gravedad de la enfermedad, que se refleja clínicamente en presencia o ausencia de síntomas clínicos.

Por otro lado, la EP y la EC por separado, mostraron los mismos resultados que el estudio piloto (Castrejón y cols), con diferencias constantes entre estas dos variables, en pacientes con enfermedad pulmonar. Las edades pulmonares se mantuvieron en constante incremento, en relación con la EC, aun en estadios asintomáticos. Lo anterior se consideró un reflejo del deterioro pulmonar pese a la ausencia de síntomas. Estas diferencias pudieran estar influenciadas por el tiempo de evolución de la enfermedad, género, talla, falta de apego a tratamientos establecidos, y exposición a factores ambientales externos (contaminación, temperaturas climáticas extremas, tabaquismo pasivo y activo, infecciones de vías respiratorias altas y bajas recurrentes y otros factores de riesgo), que podrían jugar un papel importante en la modificación del indicador EP/EC y/o la EP por separado.

Se incluyó a la EP, EC, género, talla y los valores espirométricos, para obtener valores y diferencias para hombres y mujeres por separado. Esto permitió establecer un valor para el indicador EP/EC, para los distintos grados de severidad de la enfermedad pulmonar, y ambos grupos (hombres/mujeres); comparándose los valores espirométricos, relación EP/EC, EP y EC por separado del presente estudio con lo reportado por Morris y Temple,⁽⁵⁴⁾ Prokhorov,⁽⁶⁰⁾ Tausch,⁽⁷¹⁾ Sorlié,⁽⁵⁾ Pretty,⁽⁷⁾ Crapo,⁽⁶³⁾ Gautier,⁽³⁶⁾ Reynaga,⁽⁴⁵⁾ Pérez-Padilla Padilla,⁽⁴⁷⁾ y Castrejón,⁽⁶¹⁾ y así observar resultados similares.

En relación a los valores del indicador, se encontraron menores y mayores de 1, y algunos de estos siempre se entrecruzaron en algún punto, lo que hizo difícil estratificar a los grupos de acuerdo a la severidad de la enfermedad. En consecuencia, se calcularon Intervalos de Confianza y Curvas ROC para mujeres y hombres por separado, que aunado al grado de

severidad permitió establecer un rango de valores. Los intervalos de confianza del indicador se utilizaron para aquellos valores que se entrecruzaron, y así fue posible conocer un valor ó rango para estratificar los grados de severidad en: G1, intermitente/persistente; G2, moderada; y G3, grave. Este hallazgo se atribuyó a dos circunstancias, la primera de ellas correspondiente al tiempo de evolución de la enfermedad, el cual fue mayor en mujeres; el segundo se relacionó con cambios hormonales observados en las féminas, y considerados un factor de riesgo para la presentación de envejecimiento prematuro, tanto pulmonar como sistémico. Dicha conclusión concordó con lo reportado por Bonita,⁽⁷³⁾ Senott-Miller⁽⁷⁹⁾ y otros estudios de la literatura, que consideran al envejecimiento de la población en general, como reflejo de la esperanza de vida por sexo, el cual que apunta hacia una "feminización" de la vejez.⁽⁷⁰⁻⁷⁹⁾

El tabaquismo representó un incremento en la EP para los fumadores masculinos en relación con las mujeres, encontrando una función pulmonar disminuida y más deteriorada y siempre con EsPs mayores a su edad cronológica. También mostraron variabilidad de los valores, los que disminuyeron o incrementaron progresivamente en relación con la EC, en relación directa o indirecta del tabaquismo.

Conclusiones

La mejoría o gravedad pulmonar puede expresarse funcionalmente por la relación entre EP y EC expresada por los valores que se obtienen en el indicador EP/EC mayor o menor a 1, que muestra una variabilidad dependiente de los valores espirométricos, específicamente del FEV₁, además otros factores como género, tiempo de padecer la enfermedad, la talla y tabaquismo también influyen en los cambios espirométricos. La expresión de la relación entre la EP y la EC (EP/EC) menor y mayor de 1 es útil como un indicador de la función pulmonar tanto en pacientes asintomáticos como sintomáticos para valorar la mejoría, el

empeoramiento o la gravedad pulmonar en diferentes estadios de la enfermedad asmática, que pueden condicionar un envejecimiento pulmonar prematuro, más evidente en las mujeres.

Los datos obtenidos señalan que las mujeres envejecieron de manera más rápida y prematura en relación con los hombres, en su función pulmonar, demostrada por la presencia constante de edades pulmonares (EP) mayores, con diferencia significativa en relación con la edad cronológica (EC), por factores de riesgo asociados con el proceso natural del envejecimiento. Se concluye que el uso de los valores del indicador de EP/EC es confiable y útil como un recurso de medición y diagnóstico. Su empleo puede ser de gran ayuda para evaluar y estudiar enfermedades pulmonares crónicas, particularmente obstructivas. Si se conoce el valor del indicador EP/EC o la EP desde el principio de la enfermedad asmática y durante su evolución es posible establecer un pronóstico más preciso de esta enfermedad.

Tabla 1

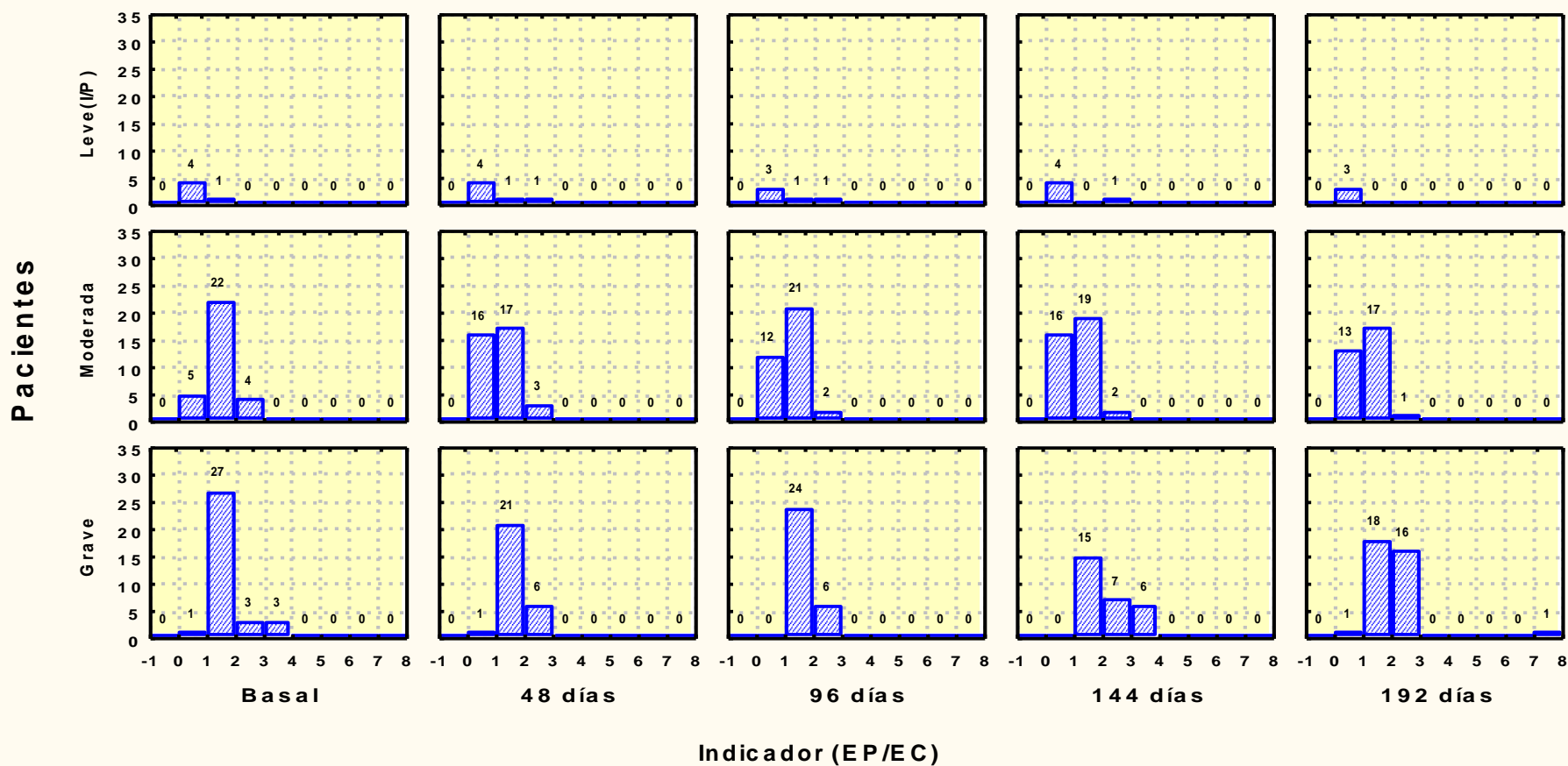
Valores del indicador EP/EC, espirométricos en relación con el FEV₁, tiempo de evolución y estratificación del grado de severidad del asma en los hombres y las mujeres por separado

Variables	*n	x	DE
*EP/*EC	70	1.42	.725
EP	70	48 años	22.07
EC	70	35 años	13.29
peso (kg)	70	66 kg	12.53
talla (cm)	70	159 cm	9.06
*TEV	70	13 años	10.2
<i>Tabaquismo negativo</i>	48 (70%)	*	*
<i>Tabaquismo positivo</i>	22 (30%)	*	*
Mujeres			
FEV₁ * G 2	143	1.167	.444
* G 3	97	1.784	.874
<i>Tabaquismo negativo</i>	36 (51.4%)	*	
<i>Tabaquismo positivo</i>	12 (17.1%)	*	
Hombres			
FEV₁ * G 1	24	0.757	.694
* G 2	27	1.225	.433
* G 3	59	1.964	.624
<i>Tabaquismo negativo</i>	13 (18.5%)	*	*
<i>Tabaquismo positivo</i>	9 (13%)	*	*

Nota:* n (grupo total), x (promedio), DE (desviación estándar), indicador EP/EC
 EP (Edad Pulmonar en años), EC (edad cronológica en años)
 TEV (tiempo de evolución de la enfermedad en años)
 FEV₁ (volumen espiratorio forzado en el primer segundo)
 G1 (Leve intermitente/persistente), G2 (Moderado), G3 (Grave)

Gráfica 1

**Distribución del Indicador Edad Pulmonar/Edad Cronológica
Según días de Seguimiento y Severidad del Asma Bronquial**



Gráfica 2

Evolución del Indicador Edad Pulmonar/Edad Cronológica

Interacción entre Severidad y Fase de Seguimiento

$F(2,335) = 63.709, p < 0.00001$ para Severidad

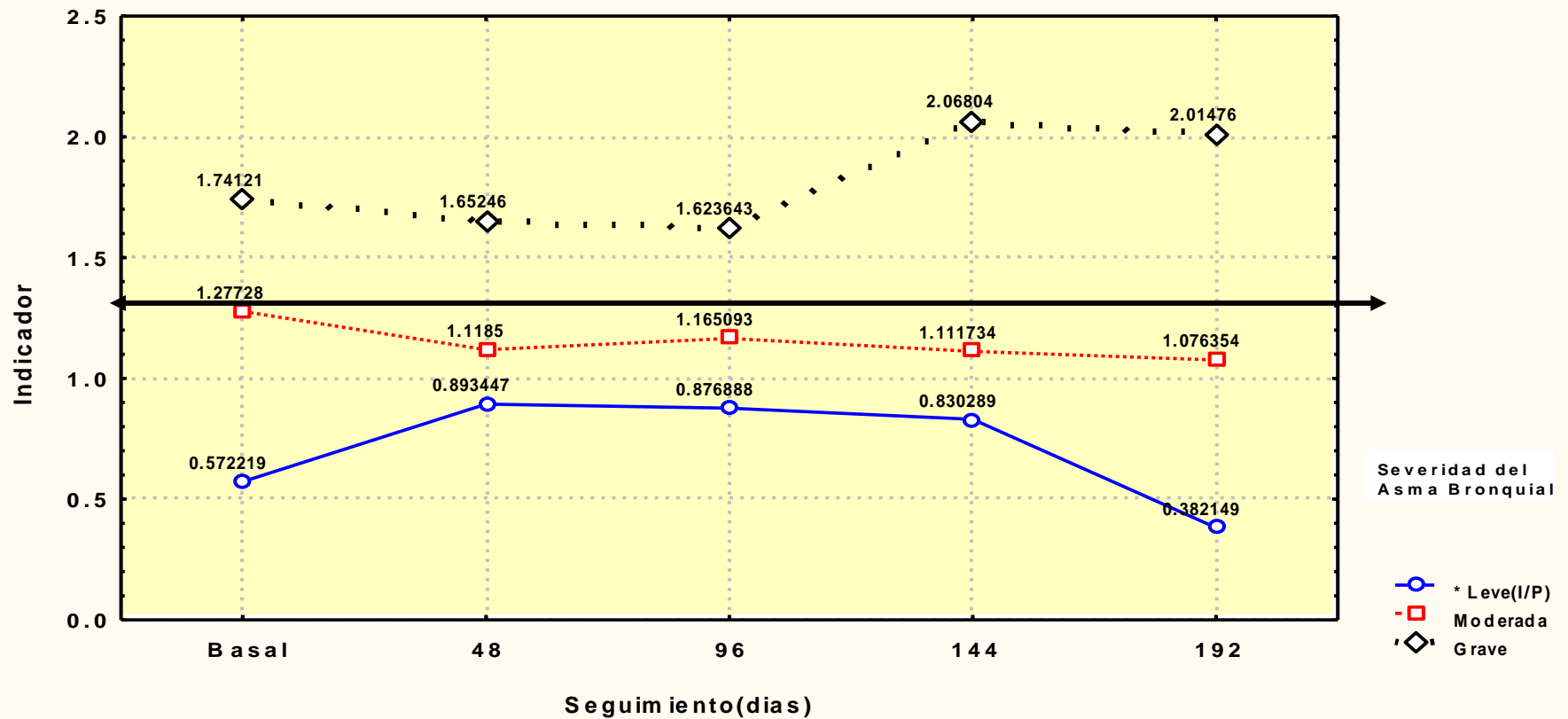


Tabla 3

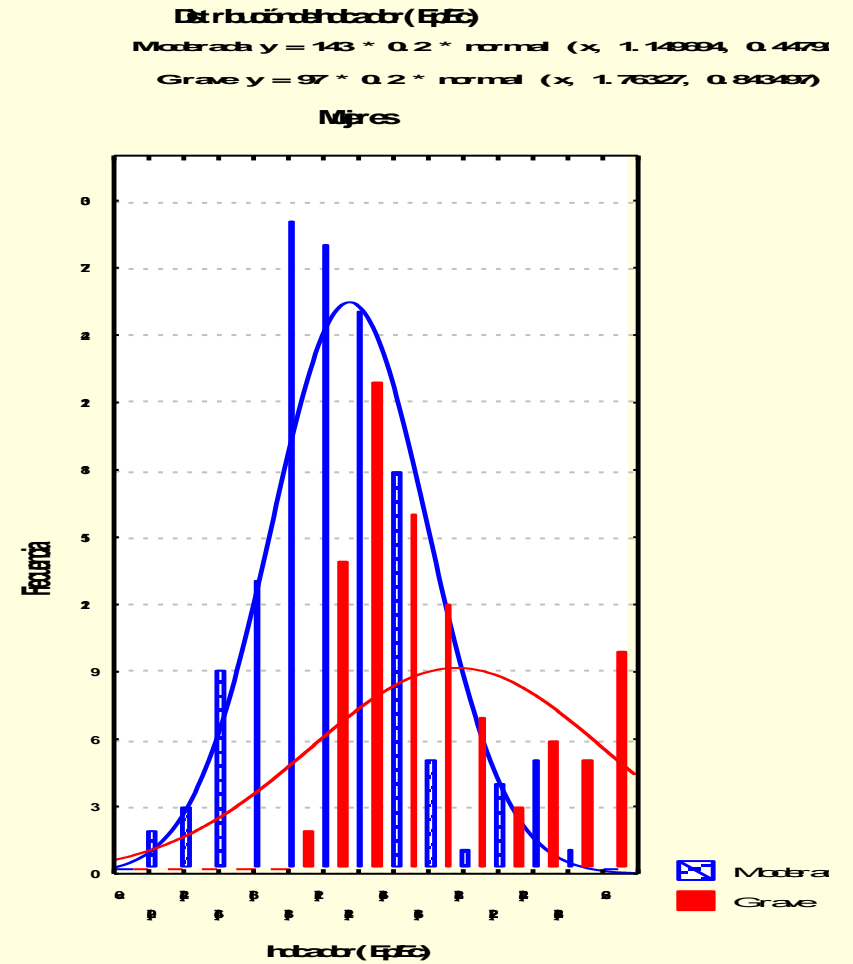
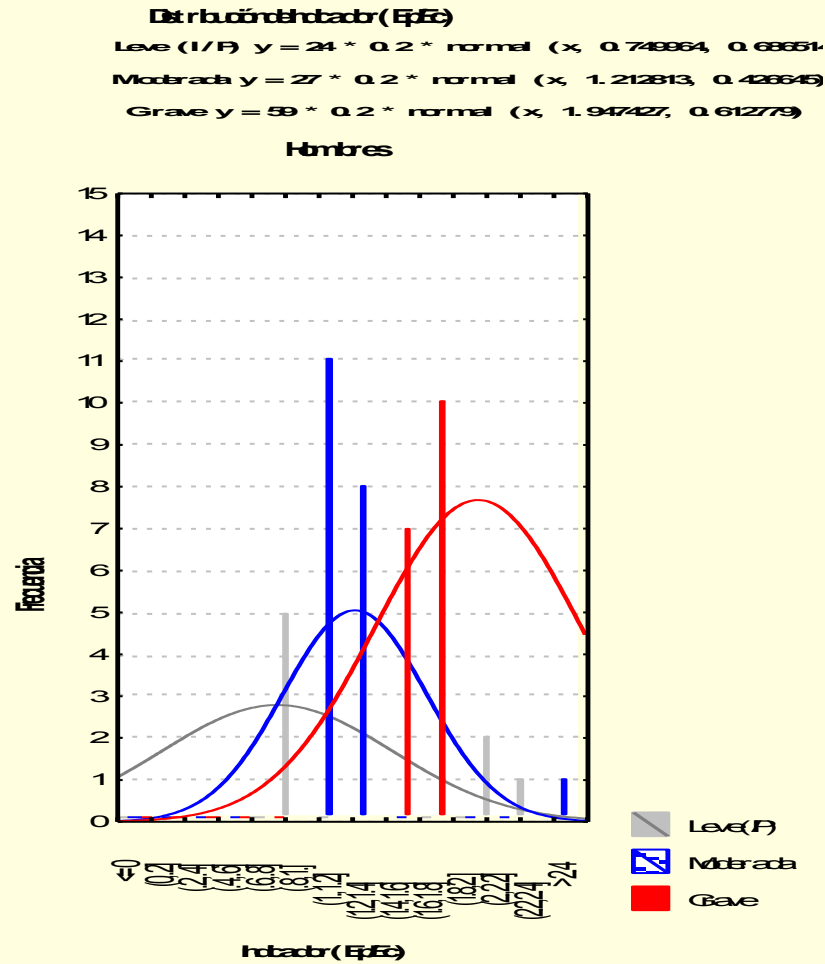
Comparación de los valores de FVC, FEV₁, %FEV₁/ FVC en las mediciones en relación con el indicador EP/EC y el grado de severidad del asma en el grupo total

Mediciones	Variables	n	x (EP/EC)	Varianza	DE	Mínima	Máxima	p	*≠ s (x)	
Basal	Leves (I/P)	5	0.57	0.30	0.55	0.04 (10)	1.31			
	Moderados	31	1.27	0.22	0.46	0.31	2.35			
	Graves	34	1.74	0.32	0.56	0.94	3.55			
	EP	70							.000	-30.77
	FVC								.004	.644
	FEV ₁								.000	.739
	FEV ₁ / FVC								.001	.850
2ª Medición	Leves (I/P)	6	0.89	0.61	0.78	0.05	2.18			
	Moderados	36	1.11	0.20	0.45	0.28	2.41			
	Graves	28	1.65	0.24	0.49	0.92	2.66			
	EP	70							.001	-31.93
	FVC								.000	.805
	FEV ₁								.000	.944
	FEV ₁ / FVC								.000	10
3ª Medición	Leves (I/P)	5	0.87	0.63	0.79	0.05	2.01			
	Moderados	35	1.16	0.19	0.44	0.13	2.30			
	Graves	30	1.62	0.30	0.54	1.03	2.99			
	EP	70							.000	-29.98
	FVC								.001	.670
	FEV ₁								.000	.693
	FEV ₁ / FVC								.007	5
4ª Medición	Leves (I/P)	5	0.83	0.67	0.82	0.12	2.20			
	Moderados	37	1.11	0.18	0.42	0.37	2.37			
	Graves	28	2.06	0.54	0.74	1.03	3.18			
	EP	70							.000	-28.93
	FVC								.000	.993
	FEV₁								.000	.791
	FEV₁ / FVC								.549	1
5ª Medición	Leves (I/P)	3	0.38	0.18	0.42	0.05	0.86			
	Moderados	31	1.07	0.19	0.44	0.12	2.54			
	Graves	36	2.01	1.24	1.11	0.99	8.00 (117)			
	EP	70							.000	-17.67
	FVC								.049	.401
	FEV ₁								.009	.458
	FEV ₁ / FVC								.144	4

*Nota: *≠ (x) diferencia de medias, DE (desviación estándar)

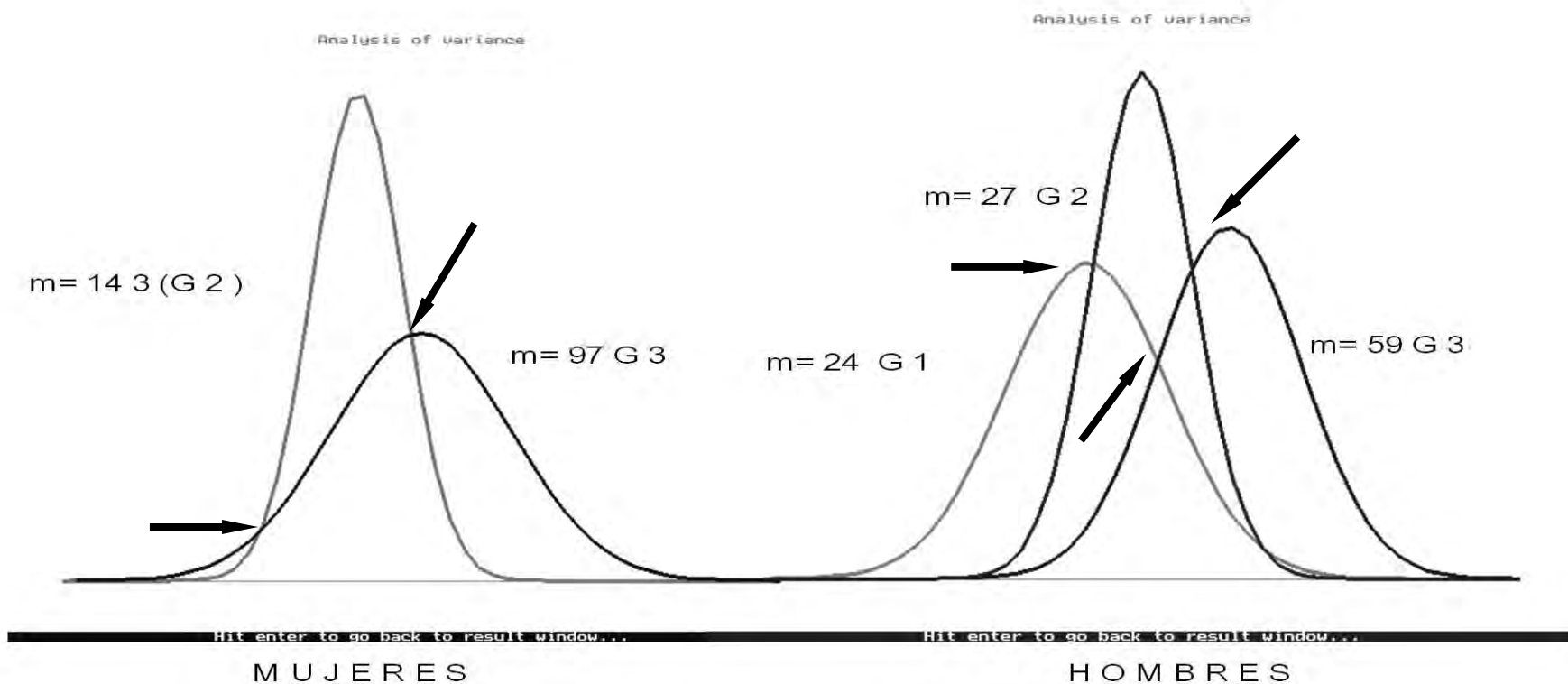
Grafica 3 y 4

Distribución del Indicador EP / EC en mujeres y hombres por separado de acuerdo al grado de Severidad del Asma



Grafica 4

Rangos bajo la curva normal observando en la distribución del indicador EP/EC en los tres grados de severidad (Leve, Moderado y Graves) con persistencia de valores en la intersección bajo la curva siempre en un mismo punto, en hombres y mujeres por separado en las 350 mediciones espirométricas, lo que no permite establecer un valor para el rango mínimo y máximo para el indicador.



*NOTA: m (mediciones), G 1 (leves I / P), G 2 (moderados), G 3 (graves)

Grafica 5

Estratificación de hombres y mujeres por separado para buscar diferencias, entre ambos grupos, entre los valores del indicador EP/EC y la severidad del asma, observando valores mayores a 1 y no encontrando el G1 pero si los G2 y G3 en las mujeres y si los tres grados en los hombres

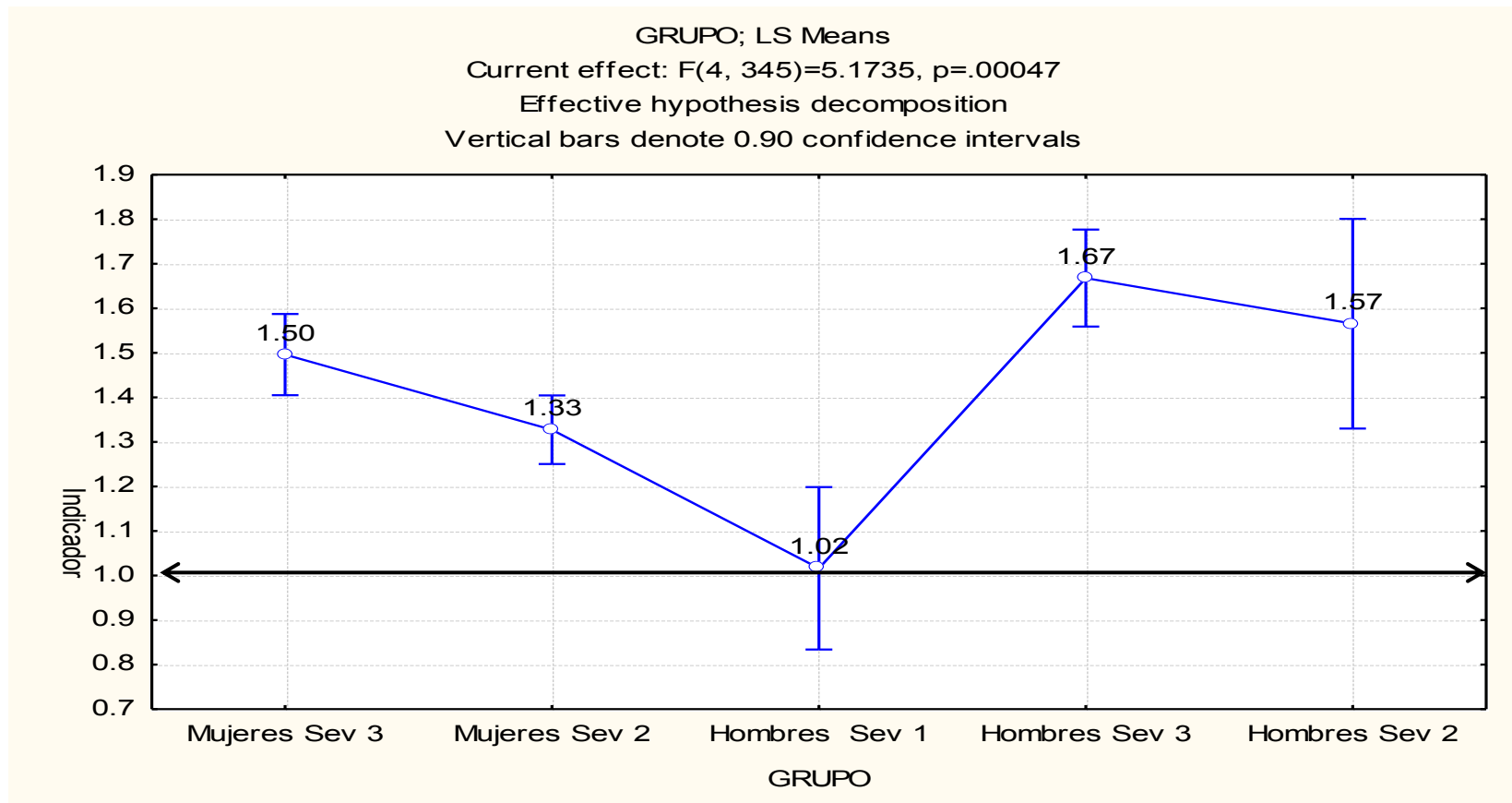


Tabla 4

Intervalos de confianza del 95% del indicador EP / EC en mujeres y hombres por separado en las 350 espirometrías, no encontrando el G1 pero si los G2 con una mayor concentración en 143 mediciones y el G3 en 97 mediciones, en los hombres mayor concentración en el G3 en 59 mediciones

genero	n	severidad	x	DE	min	max	p	Intervalos de Confianza (95 %)	
								Lim Inf	Lim Sup
<i>mujeres</i>	143	2	1.167 ± 0.444		0.19	2.46	.000	1.1	1.2
<i>mujeres</i>	97	3	1.784 ± 0.874		0.92	8.00	.000	1.6	2.0
<i>hombres</i>	24	1	0.757 ± 0.694		0.04	2.26	.000	0.5	1.0
<i>hombres</i>	27	2	1.225 ± 0.433		0.67	2.63	.000	1.1	1.4
<i>hombres</i>	59	3	1.964 ± 0.624		1.00	3.19	.000	1.8	2.1

Nota: n (mediciones totales espirométricas), x (promedios), DE (desviación estándar)

Tabla 5

Valor de Rangos propuestos del indicador (EP/EC) para clasificar la Severidad del Asma en mujeres y hombres

MUJERES					IC 90%		Rangos propuestos para Clasificar Severidad del Asma	
Grupo Total	n	x	DE	EE	Lim Inf	Lim Sup		
Observaciones	350	1.43	0.73	0.04	1.38	1.48	Indicador (86% de Sensibilidad)*	
Normal							0.0	1.0
Severidad 1							1.1	1.3
Severidad 2	140	1.33	0.75	0.06	1.25	1.41	1.4	1.7
Severidad 3	100	1.50	0.62	0.06	1.42	1.58	1.8	y más

(*) Análisis de Curvas ROC

HOMBRES					IC 90%		Rangos propuestos para Clasificar Severidad del Asma	
Grupo Total	n	x	DE	EE	Lim Inf	Lim Sup		
Observaciones	350	1.43	0.73	0.04	1.38	1.48	Indicador (86% de Sensibilidad)*	
Normal							0.0	0.7
Severidad 1	25	1.02	0.99	0.20	0.75	1.28	0.8	1.3
Severidad 2	15	1.57	0.55	0.14	1.38	1.76	1.4	1.9
Severidad 3	70	1.67	0.65	0.08	1.57	1.77	2.0	y más

(*) Análisis de Curvas ROC

Nota: n (mediciones totales espirométricas), x (promedios), DE (desviación estándar), EE (error estándar)

Tabla 6

Correlación del estado clínico con el indicador EP/EC, síntomas, grado de obstrucción y valores espirométricos en las 350 mediciones en el grupo total de acuerdo a los 5 parámetros construidos

Síntomas	n	EP/EC (años)		FVC *(l)		FEV ₁ * (l/s)		p	FEV ₁ /FVC (l)		p
		x	DE	x	DE	x	DE		x	DE	
asintomáticos-mejoría	226	43.33	19.96	3.68	0.9	2.73	.76	.001	74.3	9.86	.558
agudos-graves	124	56.65	23.18	3.22	.86	2.37	.74	.001	73.6	9.51	.558

*Nota: n (mediciones totales espirométricas), l (litros), l/s (litros/segundos), DE (desviación estándar), x (promedio)

Tabla 7

Contrastación de la Edad Pulmonar con los valores espirométricos, estado clínico (asintomáticos a leves y moderados a graves) para valorar el grado de obstrucción en las cinco mediciones

Obstrucción	*n	EP (años)		FVC *(l)		FEV ₁ (l/s)		p	%FEV ₁ /FVC (l)		p
		x	DE	x	DE	x	DE		x	DE	
EP + FEV₁											
asintomáticos a leves	204	36.51	1.74	3.81	.89	2.91	.73	.000	76.4	8.33	.000
moderados a graves	146	64.16	19.41	3.10	.77	2.19	.62	.000	70.8	10.6	.000
EP + FVC											
asintomáticos a leves	295	43.22	18.68	3.67	.86	2.72	.75	.001	73.89	9.54	.353
moderados a graves	55	73.96	20.89	2.67	.70	2.01	.61	.001	75.22	10.7	.353
EP+ FEV₁ + FVC											
asintomáticos a leves	264	44.42	20.4	2.76	.70	77.1	7.35	.001	3.58	.90	.280
moderados a graves	85	59.11	23.5	2.13	.70	64.6	10.24	.001	3.33	.92	.280

Nota: * l (litros), l/s (litros / segundos), n (mediciones totales espirométricas), FVC (capacidad vital forzada), FEV₁ (volumen espiratorio forzado en el primer segundo), % FEV₁ / FVC (litros) relación porcentual, n (mediciones totales espirométricas), x (promedios), DE (desviación estándar)

Anexo 1

Clasificación del asma, síntomas clínicos y valores espirométricos de acuerdo al Instituto Nacional de Salud de Corazón, Pulmón y Sangre (NHLBI/WHO), Sociedad Americana de Tórax (ATS), Asociación Americana para los Cuidados Respiratorios (AARC) y Panel de Expertos (EPR 2) ^(5, 13, 30, 36, 44, 46, 57)

Tipo de asma	Síntomas Clínicos	Valores espirométricos
1. LEVE INTERMITENTE	Síntomas menores a dos veces / semana entre Exacerbaciones asintomáticas y FEM normal. Exacerbaciones cortas (entre horas-días) de intensidad variable.	FEV ₁ o FEM > 80 % Variabilidad esperada de PEF < 20%
2. LEVE PERSISTENTE	Síntomas una vez por semana, pero menor a un día. Exacerbaciones que pueden afectar la actividad cotidiana y el sueño. Síntomas nocturnos mayores a dos veces por mes.	FEV ₁ 80 % Variabilidad esperada de PEF 20 - 30 %
3. MODERADA PERSISTENTE	Síntomas diarios. Exacerbaciones que afectan a las actividades cotidianas y el sueño. Síntomas nocturnos > una vez por semana, uso diario de b2 inhalado	FEV ₁ 60 < 80 % Variabilidad esperada de PEF > 30 %
4. SEVERA PERSISTENTE	Continuos / exacerbaciones frecuentes. Actividad física limitada por síntomas de Asma. Síntomas nocturnos de Asma frecuentes	FEV ₁ 60 % Variabilidad esperada de PEF > 30 %

Anexo 2

Ecuaciones de regresión lineal para la estimación y cálculo de la Edad Pulmonar (EP) propuestas por Morris y Temple ^(50-54, 59,63)

Hombres	
*FVC (litros)	EDAD PULMONAR = 5.920 H - 40.000 (Obs. FVC) - 169.640
*FEV ₁ (litros/seg.)	EDAD PULMONAR = 2.870 H - 31.250 (Obs. FEV ₁) - 39.375
*FEF _{25-75%} (litros)	EDAD PULMONAR = 1.044 H - 22.222 (Obs. FEF _{25-75%}) + 35.844
Mujeres	
FVC (litros)	EDAD PULMONAR = 4.792 H - 41.667 (Obs. FVC) - 118.833
FEV ₁ (litros/seg.)	EDAD PULMONAR = 3.560 H - 40.000 (Obs. FEV ₁) - 77.280
FEF _{25-75%} (litros)	EDAD PULMONAR = 2.000 H - 33.333 (Obs. FEF _{25-75%}) + 18.367

***Nota:** H= talla, FVC= Capacidad Vital Forzada

FEV₁= Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo

FEF_{25-75%} = Flujo Espiratorio Forzado medio durante la mitad media de la capacidad vital a nivel de vías aéreas pequeñas

Anexo 3

Nomogramas para la estimación y cálculo de la Edad Pulmonar (EP), propuestos por Morris y Temple ^(54-58,63)

Donde incluyen genero, edad en años, peso, talla y valores predichos de la función pulmonar para $FEF_{25-75\%}$, $FEF_{200-1200}$, VEF_1 y CV para mujeres y hombres por separado

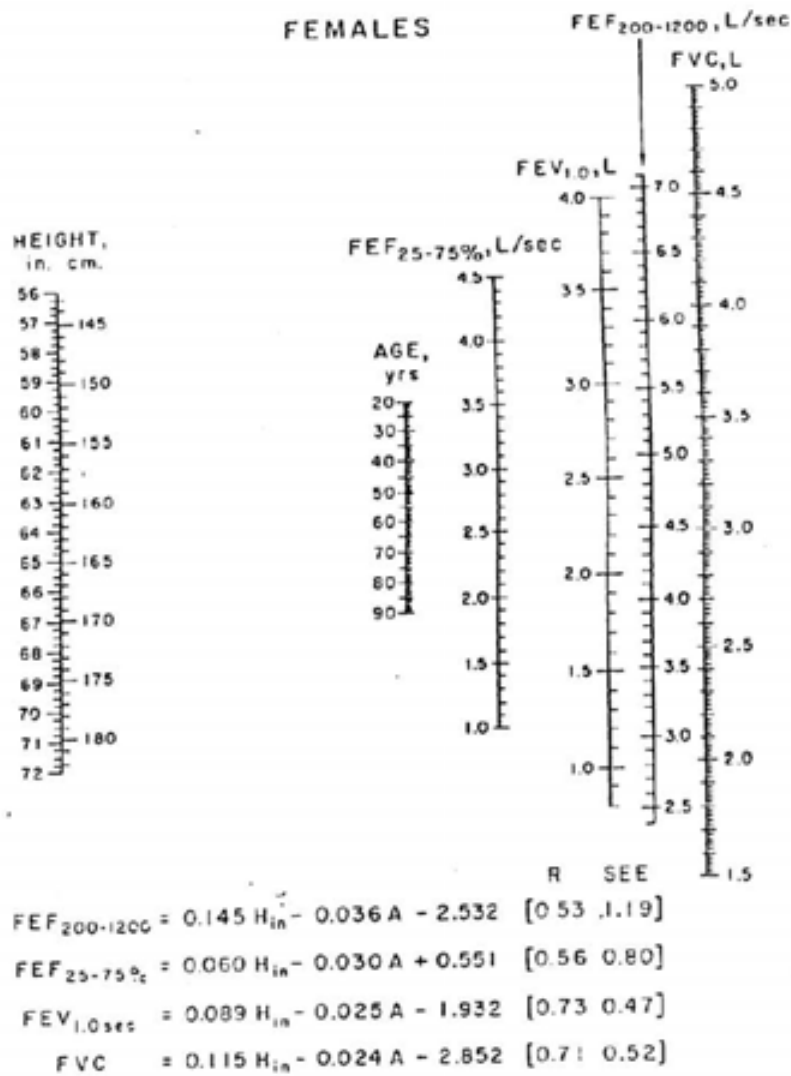


Fig. 1. Prediction nomogram for normal women.

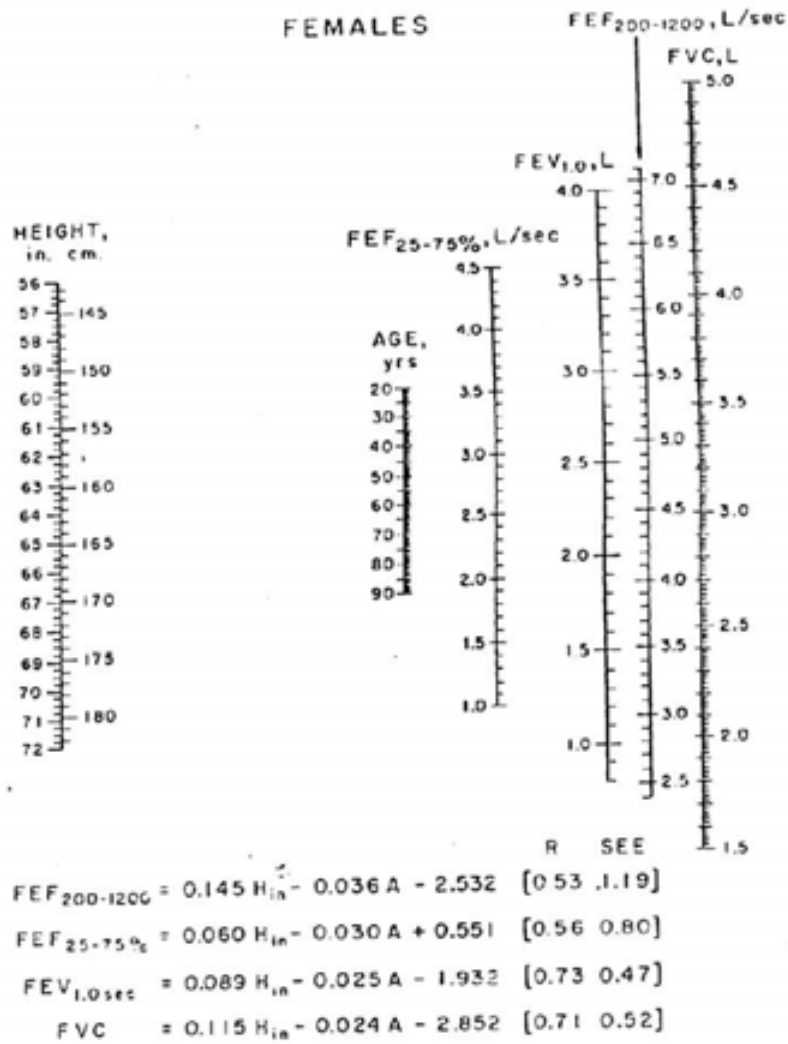
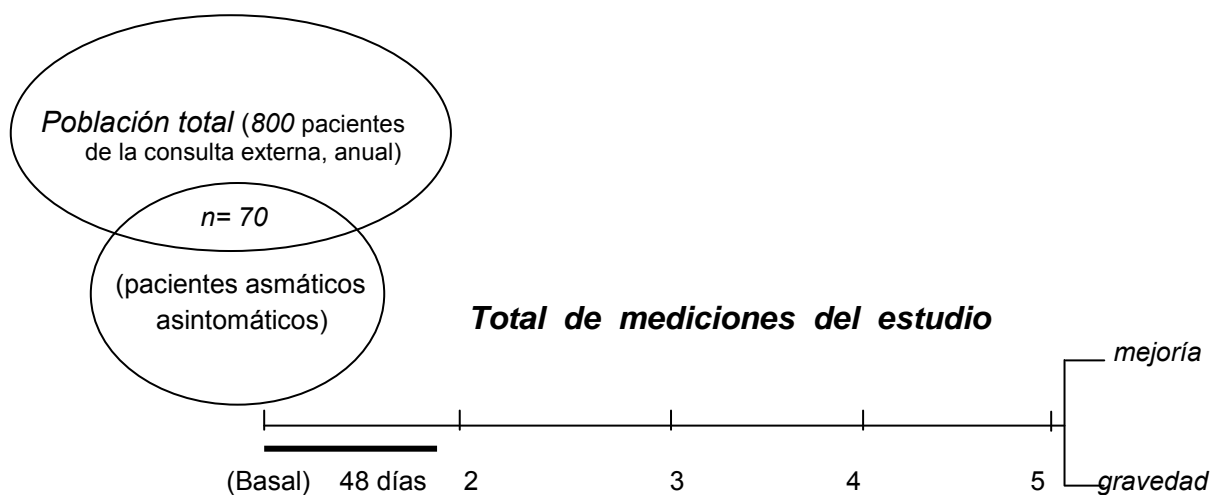


Fig. 1. Prediction nomogram for normal women.

Anexo 4

Flujograma (diseño del estudio)



Variables estudiadas en cada medición

- *EP (Edad Pulmonar)*
- *EC (Edad Cronológica)*
- *Espirometría.*
- *Diario de síntomas.*
- *Talla.*
- *Peso.*
- *Tabaquismo.*

Anexo 5

Parámetros contruidos para valorar la severidad del asma

Síntomas Clínicos		
1.- Síntomas + *EP/EC	1	asintomático - mejoría
	2	agudo - grave
Grado de Obstrucción		
2.- EP + *FEV ₁	1	asintomático a leve
3.- EP + *FVC	2	moderado a grave
4.- EP + *FEV ₁ /FVC		
Indicador		
5.- EP/EC	1	< 1 Mejoría
	2	> 1 Gravedad

Nota: *EP/EC (relación entre Edad Pulmonar/Cronológica), FVC (Capacidad Vital Forzada)
FEV₁ (Volumen Espiratorio Forzado en el Primer Segundo)
Obstrucción: asintomático 100%
Leve Intermitente-Persistente de 99 a 80 %,
Moderado de 79 a 60 %
Grave menos del 60%

Anexo 6

Descripción del método para la estimación de la Edad Pulmonar y la ecuación de regresión lineal ajustada utilizada en el estudio $EP = \mu - T - (\pm VO - VP) - EC$ (basada en las ecuaciones propuestas por Morris y Temple ⁽⁵⁴⁾ relacionadas con los valores predichos propuestos por Crapo) ⁽⁶³⁾ Tomando en cuenta la edad cronológica, sexo, peso (kg) y talla (cm) en forma individual para cada paciente y el valor que se obtuvo de cada parámetro ventilatorio (FVC, FEV₁, relación porcentual de FVC/FEV₁ y FEF_{25-75%}). Las ecuaciones de regresión lineal fueron ordenadas para calcular un estimado de la edad pulmonar, el resultado de estas ecuaciones se aplicaron a los cuatro componentes espirométricos. Los valores para el género y talla, y los valores obtenidos de los parámetros ventilatorios de cada prueba se ordenaron nuevamente y fueron substituidos en la prueba verificada, agregándose la edad cronológica. Se obtuvo como resultado un estimado de la Edad Pulmonar. Considerando a la Edad Pulmonar (**EP**) como la variable de respuesta y a la Edad Cronológica (**EC**), talla, sexo y los valores obtenidos de la espirometría (FVC, FEV₁, % FVC/FEV₁ y FEF_{25-75%}) como las variables explicativas. En donde se considero:

EP = Edad Pulmonar

μ = Población por género

T = Talla

\pm = Diferencia entre

VO = Valores obtenidos

VP = Valores predichos

EC = Edad Cronológica

Referencias

1. Bossa A, Cruz A, Rico G, Sánchez A. Pulmón Senil. Gaceta Médica de México.1994; 130:3.
2. Mérida A, Méndez F, Juárez A, Pérez J. Modificaciones respiratorias anatomofuncionales en la senectud. Neumología y Cirugía de Tórax. 1994; 53 (3):74-78.
3. Abraham C, Martínez R, Berrocal C, Ramírez M. Las fibras elásticas y el pulmón. Rev Inst Enf Resp Méx.1996; 9(1):53-65.Valdés S. Estado actual de la neumofisiología en el asma. Rev Med IMSS (Méx).1985; 23(2):171-178.
4. Sorlié P, Kannel W, O'Connor G. Mortality associated with respiratory function and symptoms in advanced age. The Framingham study. Am Rev Respir Dis.1989; 140:379-34.
5. Ulrik C. Outcome of asthma: longitudinal changes in lung function. Eur Respir J.1999; 13:904-918.
6. Pretty TL. Can old lungs be restored? Postgraduate Medicine.October.1998; 104(4):173-182.
7. Pérez J. Pruebas de función pulmonar. Rev Inst Nal Enf Resp Mex.1989; 2(1):50-55.
8. Pérez R. Pruebas de funcionamiento respiratorio: limitaciones y falacias. Rev Inst Nal Enf Resp Méx.1989; 2:1.
9. Velazco J, Vargas M. Descripción de un método sencillo para descubrir obstrucción de las vías aéreas periféricas en trabajadores expuestos a irritantes. Boletín del Instituto Mexicano del Seguro Social IMSS. 1987:5-29.
- 10.Urzua PL, Sienna-Monge J. Pruebas de función respiratoria en el asma. Alergia e Inmunología Clínica. 1996,189-195.
- 11.Togores B, Rubí M. Asma Bronquial. Función pulmonar aplicada.Cap.12.Ed.Interamericana 1998:133-152.
- 12.Pérez-Padilla J. Hacia una mejor definición de Asma Bronquial. Neumología y Cirugía de Tórax.Ed 1996.
- 13.American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. Am Rev Respir Dis.1991; 144:1202-1218.
- 14.Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhino conjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. Lancet.1998; 351:1225-32.
- 15.Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). Eur Respir J.1996; 9:687-95.
- 16.Meijer J, Kerstjens S. Comparison of guidelines and self-management plans in asthma Tables: Diagnosis and management of asthma. NAEPP 1991 and EPR2 1997.Asthma Practice Guidelines. <http://medscape.com>.
- 17.Asthma management and preventive a practical guide.1995. Available <http://www.ginasthma.com>.
- 18.American Thoracic Society. Guidelines for the evaluation of impairment/disability in patients with asthma. Am Rev Respir Dis.1993; 147:1056-1061. Global Initiative for Asthma. Ed.O'Byrne et al. Guía de bolsillo para la prevención y tratamiento del asma. Medical Communications. Canada. Resources Inc. Modificación 2006
- 19.Pazuño F, Venegas A, Rodríguez G, Hernández J, Martínez R. Asma leve y moderada como factores de riesgo para desarrollar limitación permanente del flujo aéreo. Rev Inst Nal Enf Resp Méx.1996; 9(1):19-25.
- 20.Vargas M, Sienna-Monge J, Salas J. Diagnóstico y tratamiento del asma.Rev Inst Nal Enf Resp Mex.1994; 7(1):53-66.
- 21.Hernández J, Venegas A, Rodríguez G y col. La conducta de un grupo de médicos mexicanos ante el diagnóstico y tratamiento del asma. Rev Inst Nal Enf Resp Mex.1994; 7(2):116-121.
- 22.Patterson R, Zeiss R, Grammer L, Greenberg P. Allergic disease: diagnosis and management.1993:618-629,665.
- 23.Connors L, Hilling L. Prevention, no just treatment. Respiratory Care Clinics of North America.1999 ;(1):1-12. [wwwhttp://gateway2.ovid](http://gateway2.ovid)
- 24.Salas RM, Segura MN, Martínez-Cairo CS. Tendencia de la mortalidad por asma en México. Bol Oficina Sanit Panam.1994; 116(4):298-306.
- 25.Martínez-Cairo S, Salas M, Segura N. Los aspectos epidemiológicos del asma bronquial en la República Mexicana. Gac Med Méx.1995; 131(3):277-282.
- 26.García J. Panorama de la mortalidad en el adulto mayor en México.Rev Fac Med UNAM.1999; 42:35-36.
- 27.Meneses F, Romieu I, Sienna-Monje JL y cols. Asma en población infantil y su relación con los contaminantes ambientales aéreos de la ciudad de México. Un estudio cohorte (1991): Diseño metodológico. Revista Alergia México.1996; Vol.XL11 (3):66-72.
- 28.Gonzalez R, Carrasco S, Gaitan M. Reliability of reference models for vital capacity in young mexican males. Rev Inv Clin.1993; 45:29-35.
- 29.Shrake K, Blonshine S, Brown A, Ruppel G, Wanger J. ARRC Clinical Practice Guideline: Spirometry, 1996 Update. Respiratory Care.1996; 41(7):629-635.

30. Gibson G: Standardized lung function testing. *Eur Respir J*.1993; 6:155-157.
31. Baur X, Degens P, Heitman R, Hillenbach C et al. Lung functions testing: the dilemma of predicted values in relation to the individual variability. *Respiration*.1996; 63:123-130.
32. Rico G, Mújica J, García X. La crisis asmática y su correlación con la contaminación atmosférica en la ciudad de México. *Neumología y Cirugía de Tórax*.1997; 56 (1):1-4.
33. Del Río-Navarro B, Sienna-Monge J y col. Utilidad del flujo espiratorio pico en crisis asmáticas. *Bol Med Hosp Infant Méx*.1994; 51(8):535-538.
34. Vázquez G, Pérez J. Valores gasométricos estimados para las principales poblaciones y sitios de mayor altitud en México. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex*.2000; 13:6-13.
35. Gautier V, Rédier H, Pujol L, Bousquet J et al. Comparison of an expert system with other clinical scores for the evaluation of severity of asthma. *Eur Respir J*.1996; 9:58-64.
36. López F, Rohde L, Luna M. Problemas y soluciones en la interpretación de pruebas diagnósticas. *Rev Invest Clin*.1998; 50:65-72.
37. Urzua L, Sienna-Monge J, Del Río Navarro B. Estudio comparativo de pletismografía y espirometría en niños asmáticos. *Revista Alergia México*.1995; XLII (2):32-36.
38. Boezen M, Schouten J, Rijcken B et al. Peak Expiratory Flow variability, bronchial responsiveness and susceptibility to ambient air pollution in adults. *Am J Respir Crit Care Med*.1998; 158:1848-1854.
39. Nuremberg A, Feinstein A. How to evaluate a diagnostic marker test. *Jama*.1988; 259:1699-1702.
40. Hilton S, Anderson R, Sibbald B, Freeling P. Controlled evaluation of the effects of patient education on asthma morbidity in general practice. *Lancet*.1986 ;(1):26-2.
41. Morris J, Sturman W. Spirometry and respiratory questionnaire: Value for screening and smoking cessation. *American Thoracic Society*.4 B: 702-724.
42. Pérez R, Pérez A. Limitaciones de los criterios de normalidad de la función mecánica respiratoria; repercusiones en las decisiones de incapacidad laboral. *Rev Med IMSS (Méx)* 1989:27-67.
43. Rivera L, Méndez F, Mújica J. Concordancia interobservador de la lectura del medidor del flujo máximo espiratorio entre médico y paciente. *Rev Inst Nal Enf Resp Méx*.1999; 12(1):35-37.
44. Reynaga D, Díaz F, Medina D. Veinte años de pruebas de función pulmonar con pletismografía corporal. *Rev Med IMSS (Méx)*.1993; 31(4):305-310.
45. Zepeda A, Vargas M, Torres L. Pruebas Funcionales Pulmonares Básicas (espirometría y gasometría arterial). *Boletín del Instituto Mexicano del Seguro Social IMSS*.1999:5-39.
46. Pérez-Padilla JR, Regalado-Pineda J, Vázquez-García JC. Reproducibilidad de espirometrías en trabajadores mexicanos y valores de referencia internacionales. *Salud Pública*. 2001; 43(2):113-121.
47. Bojalil B, Robles J. Análisis de valores de referencia espirométricos (FVC, VEF₁ y FEF₂₅₋₇₅) para niños de la zona metropolitana de la ciudad de México. *Neumol Cir Tórax (Méx)*.1998; 57(2):78-86.
48. Ransohoff D, Feinstein A. Problems of spectrum and bias in evaluating the efficacy of diagnostic test. *The New Engl J Med*.1978; 299:926-930.
49. Martínez-Lanz P. Manual Básico de Investigación Científica.(Criterios de Vancouver) *Apéndice F*: 191-209.
50. Manolio T, Weinmann G, Buist S et al. Pulmonary function testing in population-based studies. NHLBI workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*.1997; 156:1004-1010.
51. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Highlights of the expert panel report. II National Institutes of Health. Feb 1997.
52. American Thoracic Society: Standardization of spirometry.1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med*.1995; 152:1107-1136.
53. Morris J, Temple W. Spirometric Lung Age estimation for motivating smoking cessation. *Preventive Medicine*.1985; 14:655-662.
54. Morris J, Koski A, Johnson C. Spirometric standards for healthy nonsmoking adults. *Am Rev Resp disease*.1971; 103:57-67.
55. Bize R, Cornuz J. knowledge of "Lung Age" improves smoking quit rates. Summary. *BMJ* 2008; 358: 700-708. Research in brief en *ATS News* vol 34 no 5 may 2008.
56. Ericsson P, Irnell L. Spirometrics studies of ventilatory capacity in elderly people. *Act Med Scand*.1969; 185:179-189.
57. Berglund E, Birath G, Bjure G. et al. Spirometrics studies in normal subjects.I.Forced expirograms in subjects between 7 and 70 years old age. *Act Med Scand*.1963; 173(2):185-192.
58. Ericsson P, Irnell L. Effect of five years ageing on ventilatory capacity and physical work in elderly people. *Act Med Scand*.1969; 185:193-199.
59. Ericsson P, Irnell L. Physical works capacity and static lung volumes in elderly people. *Act Med Scand*.1969; 185:185-191.
60. Prokhorov A, Emmons K. Respiratory response to cigarette smoking among adolescent's smokers: A pilot study. *Preventive Medicine*.1996; 25:633-640.

61. Castrejón I, Cuevas L, Espíndola G, Martínez-Cairo S. Determinación de edad pulmonar por espirometría y su correlación con edad cronológica en pacientes con asma bronquial y voluntarios sanos. *Revista Alergia México*. 2000; XLVII (4):121-129.
62. Lazcano-Ponce E, Fernández E, Salazar-Martínez E, Hernández-Ávila. Estudios de cohorte. Metodología, sesgos y aplicación. *Salud Pública de México*. 2000, Vol 12:220-241.
63. Crapo O, Morris H, Gardner M. Reference Spirometrics values using techniques and equipment that meet ATS recommendations. *Am Rev Respir Dis*. 1981; 123:659-664.
64. Ramos R. Somatometría Pediátrica. Estudio semilongitudinal en niños de la ciudad de México. *Arch Inv Med*. 1975; 6(1):83-98 y 376-39.
65. Diccionario Enciclopédico Larouse. (8 Vols.) Ed. Planeta 1992.
66. Jones P, Quirk F, et al. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145:1321-1327.
67. Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la salud. Secretaría de Salud. 1987:5-35.
68. Códigos Internacionales de Ética. *Bol of Saint Panam*. 1990; 108(5-6):619-637.
69. Códigos Internacionales de Ética. 52 Asamblea General, Edimburgo Escocia, Octubre 2000 y Nota de Clarificación sobre el párrafo 29 añadida por la Asamblea General, Washington 2002.
70. Recommendations Guiding Physicians in Biomedical Research Involving Human Subjects. World Medical Association Declaration of Helsinki. *Respiratory Care*. Junio 1999; 42(6):635-697.
71. Guenard H. Respiration and aging. *Review des Maladies Respiratoires*. 1998; 16(6):713-721.
72. Tausch H, Wang S, Avery E. Studies on organ maturation: skin age as an indicator of lung age in fetal rabbits. *Pediatrics*. 1972; 49(3):400-405.
73. Género y el envejecimiento <http://www.paho.org/Spanish/HPP/HPF/AGN/aging-about.htm>
74. Aspectos epidemiológicos del Envejecimiento Propiedad intelectual de los docentes de la Universidad de Chile, sede Oriente 1999. Cedido por la Central de Apuntes 5. Año de Medicina 2000 de la Universidad de Chile, Sede Oriente.
75. García GJ. Perfil epidemiológico del adulto mayor en México. Departamento de Salud Pública. Facultad de Medicina. UNAM. 2000.
76. Bonita R. Women, Aging and Health: Achieving Health across the Lifespan. Ginebra, Organización Mundial de la Salud. 1998. <http://www.who.int/hpr/ageing/publications.htm>
77. Clark WR (1999) A means to an end. The biological basis of aging and death. Oxford University Press, Oxford. <http://www.nih.gov/niia>
78. In search of the secrets of aging. National Institutes of Aging. USA. <http://www.nih.gov/niia>
79. Teorías sobre el envejecimiento. Booklets for Health Professionals and Public. Publicaciones del National Institute of Aging (NIA) USA. <http://www.nih.gov/niia/health/general.htm>
80. Sennott-Miller L. "Older Women in the Americas: Problems and Potential". *Gender, Women and Health in the Americas*. OPS(1993).
81. Barclay L. Conocer la edad pulmonar puede motivar al fumador a dejar su hábito. *Med center. Medscape*. <http://www.Medcenter.com/Medsscape/content.aspx?id=7536&LangType=2858>. march23, 2008
82. Knowledge of "Lung Age" improves smoking quit rates. *BMJ* 2008; 358: 700-708 en *ATS News in Research in brief* vol 34 no 5 may 2008.
83. Barry M. Reporte del Panel de Expertos 3 (RPE-3): Pautas para el Diagnóstico y Manejo del Asma. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm>